

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA VEGETAL



**Evolução do perfil de suscetibilidade aos antibióticos de
isolados bacterianos em uroculturas do laboratório da
Cintramédica em dois períodos distintos (2014 e 2018)**

Valarry Simone Rocha Delgado

Mestrado em Microbiologia Aplicada

Dissertação orientada por:
Professora Doutora Cristina Marques
Professora Doutora Manuela Carolino



O trabalho apresentado nesta Dissertação de Mestrado foi realizado na Cintramédica sob a orientação direta da Professora Doutora Cristina Marques.

A Professora Doutora Manuela Carolino foi a orientadora interna, designada no âmbito do Mestrado em Microbiologia Aplicada da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Agradecimentos

Em primeiro lugar queria agradecer à Doutora Inês Stiwell pelo convite para realizar este projeto no laboratório Cintramédica.

Um agradecimento muito especial ao Doutor Sérgio Cunha, que me acompanhou durante este trabalho, pelo apoio, orientação e disponibilidade.

Também queria agradecer à Professora Doutora Cristina Marques que foi a minha orientadora externa neste trabalho e à Professora Doutora Manuela Carolino, minha orientadora interna, da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Gostaria de agradecer também a todos os professores que me acompanharam ao longo do mestrado, transmitindo conhecimentos fundamentais e capacidades para desenvolver este projeto.

Aos meus amigos que sempre me acompanharam, apoiaram e estiveram presentes nesta longa caminhada. Um agradecimento muito especial à Sara, e à Carina que, em todos os momentos, senti que estavam ao meu lado e que nunca deixaram de acreditar que eu era capaz. Obrigada por todo o apoio.

Por último agradeço a minha família pelo encorajamento e compreensão, especialmente à minha mãe por ser o meu pilar de apoio em todos os momentos da minha vida.

Muito obrigada a todos.

Resumo

As infecções do trato urinário (ITU) são uma das principais infecções bacterianas que afetam o ser Humano, figurando como a segunda infecção mais comum na população em geral, logo a seguir às infecções respiratórias. As uroculturas representam uma das análises mais solicitadas na área da microbiologia clínica para o diagnóstico das ITUs. Assim, inicialmente foi avaliada a prevalência de ITUs no laboratório Cintramédica, através da análise de uroculturas realizadas durante o ano de 2014 e 2018, com o objetivo de conhecer as estirpes mais prevalentes nas infecções urinárias do laboratório Cintramédica e avaliar a evolução das resistências aos antibióticos, nos períodos estudados (2014 e 2018).

Das amostras estudadas apenas foram consideradas as amostras das uroculturas positivas (17,5% em 2014 e 31,8% em 2018). Das uroculturas positivas, 78,9% em 2014 e 78,8% em 2018 são referentes a indivíduos do sexo feminino. Assim como em vários estudos, este também permitiu confirmar que existe uma maior frequência de infecção urinária nas mulheres e isso pode dever-se a vários fatores tais como a proximidade da uretra feminina com o ânus e também com a vida sexual mais ativa e consequentemente com o aumento do número de mulheres grávidas. Em ambos os sexos, a partir dos 50 anos, as modificações anatômicas e fisiológicas predis põem a ITU.

A maioria das infecções são provocadas por relativamente poucas espécies. Muitos destes organismos podem ser encontrados como parte da microbiota comensal uretral e fecal. A ITU é comumente provocada pelas bactérias da microbiota intestinal do próprio hospedeiro que entram no trato urinário por via ascendente através da uretra. A gravidade da ITU depende tanto da virulência das bactérias quanto da suscetibilidade do hospedeiro. O agente etiológico mais frequente foi *Escherichia coli* (60,9% em 2014 e 57,9% em 2018), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (9,7% em 2014 e 13% em 2018), *Proteus mirabilis* (5,9% em 2014 e 7,9% em 2018), *Pseudomonas aeruginosa* (4,6% em 2014 e 3,8% em 2018), *Enterococcus faecalis* (4,3% em 2014 e 4,4% em 2018) e *Staphylococcus saprophyticus* (2,6% em 2014 e 1,1% em 2018).

As infecções urinárias são frequentemente tratadas com antibióticos de largo espectro, deixando os antibióticos de espectro restrito apenas para as infecções causadas por microrganismos resistentes. Os antibióticos mais utilizados para combater as infecções urinárias são trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol), nitrofurantoína, fosfomicina, beta-lactâmicos e fluoroquinolonas.

Escherichia coli apresentou uma maior taxa de sensibilidade a nitrofurantoína e a fosfomicina (98% em 2014 e 97% em 2018 respetivamente). *Klebsiella pneumoniae* apresentou maior taxa de sensibilidade a cefoxitina (86% em 2014 e 89% em 2018). *Proteus mirabilis* apresentou uma boa taxa de sensibilidade para a maioria dos antibióticos testados exceto para ampicilina, ciprofloxacina e trimetoprim/sulfametaxazol. *Pseudomonas aeruginosa* é frequentemente resistente a muitos antibióticos comumente usados, deste modo, é recomendado que o tratamento seja orientado conforme a sensibilidade de cada isolado e monitorado frequentemente.

Foi analisado o perfil de suscetibilidade aos antibióticos destas estirpes e verificou-se que, em 2018, houve uma diminuição das resistências aos antibióticos em *Escherichia coli* e um aumento das resistências aos antibióticos em *Klebsiella pneumoniae*. De acordo com o guia multidisciplinar reconhecido pela Associação Portuguesa da Urologia, o padrão de resistência das estirpes que causam infecções urinárias não complicadas pode variar amplamente entre regiões geográficas de um mesmo país ou de países diferentes, pelo que é inadequado dar recomendações generalizadas. Também se deve

ter em conta que os dados procedentes de antibiogramas podem sobrestimar as resistências entre patogénicos que causam infeções urinárias e podem confundir os clínicos sobre a prevalência das resistências a nível local.

Este estudo permitiu conhecer os agentes etiológicos mais frequentes e os padrões de sensibilidade aos antibióticos das ITU na área geográfica do laboratório Cintramédica. Quanto à adequação da recomendação da Norma DGS nº 015/2011 para tratamento de cistite não complicada na mulher, conclui-se que os antibióticos recomendados continuam a ser uma boa opção terapêutica, contudo em cerca de 30% dos casos há risco de insucesso terapêutico, pelo que a urocultura após o tratamento empírico continua a ser um procedimento importante. É de grande importância o conhecimento do perfil de suscetibilidade antimicrobiana das bactérias causadoras de infeção urinária, para ajudar os clínicos a escolher o tratamento empírico mais correto. Também é de salientar que a via oral e os tratamentos curtos apresentam algumas vantagens nomeadamente uma melhor adesão do utente ao tratamento, são mais económicos, bem como apresentam menos riscos e efeitos adversos. Portanto, o uso racional de antibióticos, respeitando dose e tempo de tratamento, e o conhecimento dos agentes mais frequentes e dos respetivos perfis de sensibilidade na comunidade são mandatórios, visto a necessidade de se evitar falhas terapêuticas e seleção de microrganismos resistentes.

Palavras chave: Infeções do trato urinário, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Tratamento infeções urinárias,

Abstract

Urinary tract infections (UTI) are one of the main bacterial infections that affect the human being, being the second most common infection in the general population, after respiratory infections. Urocultures represent one of the most requested analyzes in the field of clinical microbiology for the diagnosis of UTIs. Thus, it was initially assessed the prevalence of UTIs in the Cintramédica laboratory, through the analysis of urocultures performed during the years 2014 and 2018, with the objective of knowing the most prevalent strains in the urinary infections of the Cintramédica laboratory and assessing the evolution of antibiotic resistance, in the studied periods (2014 and 2018).

Of the studied samples, only samples of positive urine cultures were considered (17.5% in 2014 and 31.8% in 2018). Of the positive urine cultures, 78.9% in 2014 and 78.8% in 2018 are related to female individuals. As in several studies, this also confirmed that there is a higher frequency of urinary infection in women and this may be due to several factors such as the proximity of the female urethra to the anus and also with a more active sex life and consequently with the increase in the number of pregnant women. In both sexes, from the age of 50, anatomical and physiological changes predispose to UTI.

Most infections are caused by relatively few species. Many of these organisms can be found as part of the urethral and fecal commensal microbiota. UTI is commonly caused by bacteria from the host's intestinal microbiota that enter the urinary tract upwardly through the urethra. The severity of UTI depends on both the virulence of the bacteria and the susceptibility of the host. The most frequent etiologic agent was *Escherichia coli* (60.9% in 2014 and 57.9% in 2018), followed by *Klebsiella pneumoniae* (9.7% in 2014 and 13% in 2018), *Proteus mirabilis* (5.9% in 2014 and 7.9% in 2018), *Pseudomonas aeruginosa* (4.6% in 2014 and 3.8% in 2018), *Enterococcus faecalis* (4.3% in 2014 and 4.4% in 2018) and *Staphylococcus saprophyticus* (2 , 6% in 2014 and 1.1% in 2018).

Urinary infections are often treated with broad-spectrum antibiotics, leaving restricted-spectrum antibiotics only for infections caused by resistant microorganisms. The antibiotics most used to fight urinary tract infections are trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole), nitrofurantoin, fosfomycin, beta-lactams and fluoroquinolones.

Escherichia coli showed a higher rate of sensitivity to nitrofurantoin and fosfomycin (98% in 2014 and 97% in 2018 respectively). *Klebsiella pneumoniae* showed a higher rate of sensitivity to cefoxitin (86% in 2014 and 89% in 2018). *Proteus mirabilis* showed a good sensitivity rate for most of the antibiotics tested except for ampicillin, ciprofloxacin and trimetropim/sulfametaxazole. *Pseudomonas aeruginosa* is often resistant to many commonly used antibiotics, so it is recommended that treatment be guided according to the sensitivity of each isolate and monitored frequently.

The antibiotic susceptibility profile of these strains was analyzed and it was found that, in 2018, there was a decrease in antibiotic resistance in *Escherichia coli* and an increase in antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae*. According to the multidisciplinary guide recognized by the Portuguese Association of Urology, the resistance pattern of strains that cause uncomplicated urinary infections can vary widely between geographical regions of the same country or different countries, so it is inappropriate to give generalized recommendations. It should also be borne in mind that data from antibiograms can overestimate the resistance among pathogens that cause urinary infections and may confuse clinicians about the prevalence of resistance at the local level.

This study allowed to know the most frequent etiological agents and the antibiotic sensitivity patterns of UTI in the geographical area of the Cintramédica laboratory. As for the adequacy of the recommendation of DGS Norm No. 015/2011 for the treatment of uncomplicated cystitis in women, it is concluded that the recommended antibiotics remain a good therapeutic option, however in about 30% of cases there is a risk of therapeutic failure, so uroculture after empirical treatment remains an important procedure. It is of great importance to know the antimicrobial susceptibility profile of bacteria that cause urinary infection, to help clinicians choose the most correct empirical treatment. It is also noted that the oral route and short treatments have some advantages, namely better user adherence to treatment, are more economical, as well as presenting fewer risks and adverse effects. Therefore, the rational use of antibiotics, respecting the dose and time of treatment, and the knowledge of the most frequent agents and the respective sensitivity profiles in the community are mandatory, given the need to avoid therapeutic failures and the selection of resistant microorganisms.

Keywords: urinary tract infections, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Treatment of urinary infections,

Índice

Agradecimentos	III
Resumo.....	IV
Abstract	VI
Lista de tabelas.....	X
Lista de figuras.....	XI
Lista de abreviaturas	XII
1 - Introdução.....	1
1.1 - Aparelho urinário	1
1.2 - Infecção urinária	2
1.2.1 - Definição.....	2
1.2.2 - Classificação	2
1.2.3 - Prevalência	4
1.2.4 - Agentes etiológicos	5
1.2.5 - Diagnóstico.....	9
1.2.6 - Tratamento.....	11
1.2.7 - Antibióticos / Resistência bacteriana.....	13
1.2.8 – Objetivos.....	21
2 - Material e métodos.....	22
2.1 Caracterização da amostra em estudo.....	22
2.2 - Colheita de urina asséptica	22
2.2.1 - Homens	22
2.2.2 - Mulheres	22
2.2.3 - Crianças com fralda (saco coletor)	23
2.2.4 - Algaliados	23
2.3 - Exame citológico	24
2.4 - Exame cultural - Sementeira e isolamento	24
2.5 - Valorização das culturas.....	24
2.6 - Meios de cultura utilizados	25
2.6.1 - Gelose chromID® CPS® Elite BioMérieux	25
2.6.2 - Gelose Columbia + 5% de sangue de carneiro	25
2.6.3 - Gelose Mac Conkey	26
2.7 - Identificação e antibiograma	26

2.7.1 - Coloração de Gram.....	26
2.7.2 - Teste da catalase	27
2.7.3 - Teste oxidase	27
2.7.4 - Teste da urease	27
2.7.5 - Staph-Plus.....	28
2.7.6 - Sistema Vitek 2 Compact.....	28
3 - Resultados	32
3.1 – Caracterização do estudo	32
3.2 – Relevância epidemiológica	32
3.3 – Frequência dos microrganismos isolados.....	34
3.4 – Níveis de resistência dos antibióticos.....	34
3.4.1 - Perfil de resistência de <i>Escherichia coli</i>	34
3.4.2 – Perfil de resistência de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	36
3.4.3 - Perfil de resistência de <i>Proteus mirabilis</i>	38
3.4.4 – Perfil de resistência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39
3.4.5 – Perfil de resistência de <i>Enterococcus faecalis</i>	41
4 - Discussão	43
Referências bibliográficas.....	51

Lista de tabelas

Tabela 1.1 - Terapêutica antimicrobiana recomendada em urologia em cistite não complicada.	12
Tabela 1.2 - Regimes de tratamento para bacteriúria assintomática e cistite na gravidez.....	13
Tabela 1.3 - Tratamento antibiótico das infecções do trato urinário em idade pediátrica.....	13
Tabela 2.1 - Critérios de interpretação dos resultados do teste de suscetibilidade aos antibióticos de acordo com o relatório das concentrações críticas do AES.....	30
Tabela 3.1 – Prevalência das infecções urinárias por faixa etária em 2014 e 2018.	33
Tabela 3.2 - Frequência dos microrganismos isolados em 2014 e 2018.	34

Lista de figuras

Figura 1.1 - Aparelho urinário	1
Figura 2.0.1 - Teste de oxidase.	27
Figura 3.1 – Frequência de uroculturas realizadas no laboratório da Cintramédica em 2014 e 2018...	32
Figura 3.2 – Distribuição dos pacientes do laboratório da Cintramédica com urocultura positiva, por gênero, em 2014 e 2018.	32
Figura 3.3 – Prevalência das infecções urinárias por faixa etária e por sexo em 2014 e 2018.	33
Figura 3.4 - Perfil de resistência de <i>E. coli</i> em 2014.....	35
Figura 3.5 - Perfil de resistência de <i>E. coli</i> em 2018.....	35
Figura 3.6 – Evolução das resistências de <i>E. coli</i> em 2014 e 2018.....	36
Figura 3.7 - Perfil de resistência de <i>K. pneumoniae</i> em 2014.....	36
Figura 3.8 - Perfil de resistência de <i>K. pneumoniae</i> em 2018.....	37
Figura 3.9 – Evolução das resistências de <i>K. pneumoniae</i> em 2014 e 2018.	37
Figura 3.10 - Perfil de resistência de <i>Proteus mirabilis</i> em 2014.	38
Figura 3.11 - Perfil de resistência de <i>Proteus mirabilis</i> em 2018.	38
Figura 3.12 – Evolução das resistências de <i>Proteus mirabilis</i> em 2014 e 2018.....	39
Figura 3.13 - Perfil de resistência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 2014.....	39
Figura 3.14 - Perfil de resistência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 2018.....	40
Figura 3.15 - Evolução das resistências de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2014 e 2018.....	40
Figura 3.16 - Perfil de resistência de <i>Enterococcus faecalis</i> em 2014.....	41
Figura 3.17 - Perfil de resistência de <i>Enterococcus faecalis</i> em 2018.....	41
Figura 3.18 – Evolução das resistências de <i>Enterococcus faecalis</i> em 2014 e 2018.	42

Lista de abreviaturas

ITU – infecção do trato urinário

MAGI - infecção da glândula acessória masculina

UPEC - *Escherichia coli* uropatogénica

Pap - *Pyelonephritis associated pili*

USP - *uropathogenic-specific protein*

CNF1 - *cytotoxic necrotizing factor 1*

Esp - proteína de superfície enterocócica

Epa - antígeno polissacarídeo enterocócico

Ebp - pili associado a endocardite e biofilme

CAUTI - infecções do trato urinário associadas ao cateter

UFC/ml - unidade formadora de colónia/mililitro

TSA - teste de sensibilidade aos antibióticos

TMP - trimetoprim

TMP-SMX - trimetoprim sulfametoxazol

DHFR - di-hidrofolato redutase

MDR - patógenos multirresistentes

ESBL - beta-lactamases de largo espectro

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

VRE - *Enterococcus* resistente a vancomicina

GlcNAc - ácido N-acetilglucosamina

PEP - fosfoenol piruvato

PABA - ácido para- aminobenzóico

SNC - sistema nervoso central

ATP - adenosina trifosfato

CMI - concentração mínima inibitória

APHS - Fosfotransferases

AACs - acetiltransferases

PBP - proteínas de ligação à penicilina

AES - *Advanced Expert System*

MCK - Gelose Mac Conkey

EUCAST - Comité Europeu para o Teste à Sensibilidade Antimicrobiana

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute Inc.*

GN – carta de identificação para microrganismos Gram negativos.

GP - carta de identificação para microrganismos Gram positivos e *Gardnerella vaginalis*.

YST - carta de identificação para leveduras.

NH - carta de identificação para *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus* sp., *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter* sp. e outros microrganismos fastidiosos.

AST-N359 – carta de antibiograma para microrganismos Gram negativos isolados em urinas.

AST-P648 – carta de antibiograma para microrganismos Gram positivos (*Staphylococcus* sp.).

AST-P586 – carta de antibiograma para microrganismos Gram positivos (*Enterococcus* sp.).

AST-N373 - carta de antibiograma para microrganismos Gram negativos não fermentadores (*Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp., etc).

AST-ST03 - carta de antibiograma para *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* beta-hemolíticos e *Streptococcus viridans*.

β -GUR - β -glucoronidase

β -GAL - β -galactosidase

β -GLU - β -glucosidase

COS - Gelose Columbia + 5% de sangue de carneiro

1 - Introdução

1.1 - Aparelho urinário

O aparelho urinário (Figura 1.1) é constituído por dois rins, dois ureteres, uma bexiga e uma uretra (1). O aparelho urinário tem como função a filtração e eliminação das impurezas e substâncias tóxicas encontradas no sangue resultantes dos produtos de degradação metabólica (2). As substâncias inúteis ou prejudiciais ao funcionamento do organismo não são assimilados, sendo assim eliminados. Os rins realizam o trabalho principal do sistema urinário que compreende a filtração do sangue e a formação da urina. Os ureteres são dois tubos que transportam a urina dos rins para a bexiga. A bexiga funciona como um reservatório temporário para o armazenamento da urina. A uretra é um tubo que conduz a urina da bexiga para o meio externo. As uretras masculinas e as femininas diferem no seu trajeto, sendo que, na mulher, a uretra é curta (3,8 cm) e faz parte exclusivamente do sistema urinário, enquanto que, no homem, a uretra faz parte dos sistemas urinário e reprodutor, medindo cerca de 20 cm, sendo assim muito mais longa que a uretra feminina (1).

O trato urinário é usualmente um ambiente estéril, excetuando-se a uretra distal que apresenta, naturalmente, microrganismos residentes (3).

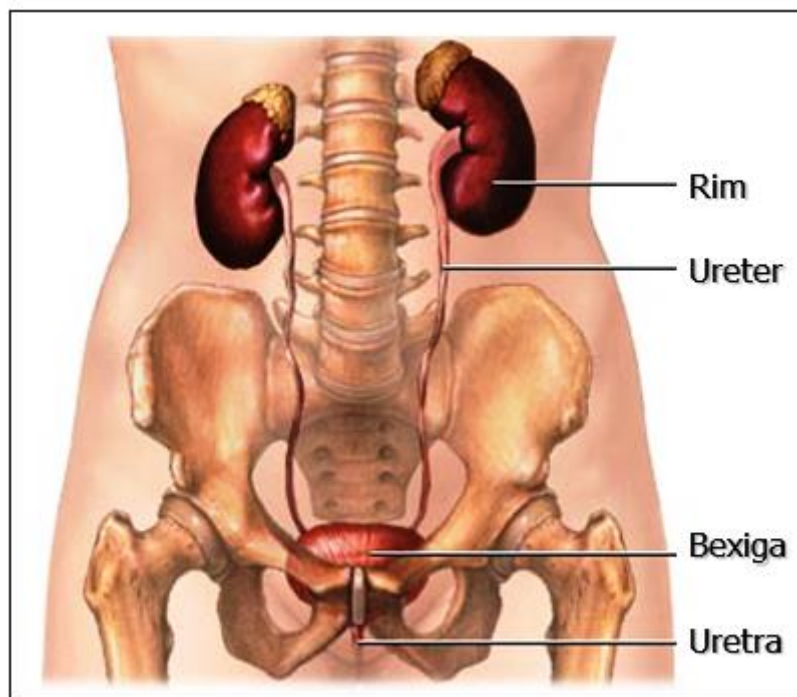


Figura 1.1 - Aparelho urinário (1)

1.2 - Infecção urinária

1.2.1 - Definição

As infecções do trato urinário (ITU) são consideradas como uma das principais infecções bacterianas que afetam o ser Humano, figurando como a segunda infecção mais comum na população em geral, logo a seguir às infecções respiratórias (4). As infecções urinárias são caracterizadas pela presença de microrganismos no aparelho urinário. A multiplicação bacteriana em locais do trato urogenital geralmente desprovidos de microbiota deve-se, principalmente, à ascensão de bactérias presentes na porção distal da uretra, muitas vezes originárias da microbiota intestinal (3). Estes microrganismos possuem a capacidade de ultrapassar os mecanismos de defesa do hospedeiro devido à expressão de fatores de virulência. Através da interação entre esses fatores com uma série de fatores das defesas do hospedeiro gera-se então as infecções urinárias (5).

As ITUs começam quando os uropatógenos que residem no intestino contaminam a área periuretral e são capazes de colonizar a uretra. A migração subsequente para a bexiga e a expressão de pili e adesinas resultam na colonização e invasão das células do urotélio. As respostas inflamatórias do hospedeiro, incluindo a infiltração de neutrófilos, começam a limpar as bactérias extracelulares. Algumas bactérias escapam do sistema imunológico, seja por invasão de células hospedeiras ou por alterações morfológicas que resultam em resistência aos neutrófilos, e essas bactérias sofrem multiplicação e formação de biofilme. Essas bactérias produzem toxinas e proteases que induzem danos às células hospedeiras, libertação de nutrientes essenciais que promovem a sobrevivência bacteriana e a ascensão aos rins. A colonização dos rins resulta na produção de toxinas bacterianas e danos no tecido do hospedeiro. Se não forem tratadas, as ITUs podem progredir para bacteremia se o patógeno atravessar a barreira epitelial tubular nos rins (6).

1.2.2 - Classificação

Os microrganismos podem atingir o sistema urinário pela via ascendente, quando o ponto de partida é a uretra ou pela via descendente, tendo proveniência de outros locais e instalando-se ao nível dos rins (4). Em geral, as ITUs desenvolvem-se de um modo ascendente começando com colonização periuretral, seguida por ascensão pela uretra para a bexiga provocando cistite, e nalguns casos, se deixada por tratar, ascensão pelos ureteres para os rins estabelecendo pielonefrite aguda. A pielonefrite aguda é considerada a ITU mais grave uma vez que pode provocar cicatriz no rim, o que por sua vez pode conduzir a lesão renal irreversível, insuficiência renal e/ou sepsis (7).

Consoante o local anatómico atingido, a infecção urinária pode ser designada de:

- Pielonefrite (ITU superior) - se a colonização ocorrer a nível dos rins sendo identificada clinicamente por febre, calafrios, dor nas costas, náuseas e vômitos;
- Uretrite - se a colonização ocorrer a nível da uretra sendo identificada quando existe dor ao urinar, uma necessidade frequente ou urgente de urinar e, algumas vezes, uma secreção;
- Prostatite - quando as bactérias invadem a próstata, causando dor e dificuldades em urinar;
- Cistite (ITU inferior - considerada a mais frequente) - se ocorrer a nível da bexiga sendo identificada pela necessidade frequente de urinar e dor ou ardor ao urinar (8; 9).

Nos recém-nascidos e em crianças até 1 ano, os sintomas são menos específicos e mais variados, incluindo perda de peso, anorexia, vômitos, baixa sucção, irritabilidade, letargia, convulsões e hipotermia. Também poderá apresentar sintomas menos agudos como palidez e icterícia. Nos recém-nascidos, a febre é, normalmente, o único sintoma da infecção. Em crianças mais velhas, os sintomas do trato urinário inferior incluem disúria, necessidade frequente ou urgente de urinar, urina fétida, incontinência, hematúria e dor suprapúbica. Já no caso do trato urinário superior, os sintomas mais frequentes são febre e dor no flanco (10; 11).

A ITU sintomática desenvolve-se quando os uropatógenos na bexiga ou rim estimulam a libertação de citocinas, provocando uma resposta inflamatória e sintomas (12). Em resposta à invasão dos uropatógenos no trato urinário, também ocorre recrutamento de neutrófilos, exfoliação das células epiteliais infetadas da bexiga e a geração de espécies reativas de azoto e oxigénio juntamente com outros compostos antimicrobianos (13).

As infeções urinárias também podem ser assintomáticas, designadas deste modo de bacteriúria assintomática. Na infância, cerca de 1% das meninas têm bacteriúria assintomática (9). A prevalência aumenta para 1-5% nas mulheres saudáveis na pré-menopausa, 4-19% em homens e mulheres idosos saudáveis, 0,7-27% em pacientes com diabetes, 2-10% em mulheres grávidas, 15-50% em populações idosas institucionalizadas e 23-89% em utentes com lesão medular. A bacteriúria assintomática em homens mais jovens é incomum mas, quando detetada, a prostatite bacteriana crónica deve ser considerada (14). A bacteriúria assintomática só deve ser sistematicamente pesquisada nas grávidas, uma vez em cada trimestre e antes de cirurgia urológica com incisão do aparelho urinário (15).

De acordo com as *Guidelines on Urological Infections* da *European Association of Urology*, as infeções urológicas são classificadas por (16; 17):

- ITUs não complicadas - quando é uma ITU aguda, esporádica ou recorrente no trato urinário inferior (cistite não complicada) e/ou superior (pielonefrite não complicada), limitada a mulheres não grávidas sem alterações anatómicas e funcionais relevantes conhecidas no trato urinário, sem doenças renais ou comorbidades que possam conduzir a consequências mais graves;
- ITUs complicadas - quando acontece em utentes com um risco maior de adquirir infeções ou falhar a terapêutica, como por exemplo, mulheres grávidas, pacientes com alterações anatómicas ou funcionais relevantes do trato urinário, utentes com cateteres urinários residentes, doenças renais e/ou com outras doenças, como por exemplo, diabetes;
- ITUs recorrentes - quando a infeção ocorre com uma frequência de pelo menos três ITU por ano ou duas ITUs nos últimos seis meses. Classificam-se, segundo a patogenia, em recidivas ou reinfeções que podem ser devidas a novas infeções causadas pela mesma estirpe ou por uma diferente. Cabe realçar que, no caso da mulher jovem, reincidem em mais de 20% das que tiveram um primeiro episódio de cistite (18);
- ITUs associadas a cateteres - quando as ITUs ocorrem em uma pessoa cujo trato urinário está atualmente cateterizado ou que já possuía um cateter nas últimas 48 horas;
- Urosépsia - definida como disfunção orgânica com risco de vida desencadeada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infeção originária do trato urinário e/ou órgãos genitais masculinos.

Existem diversos fatores que se consideram predisponentes à ocorrência de infecções urinárias, como sendo a estase urinária, a gravidez, diabetes, obstrução urinária, hábitos de higiene inadequados, inserção de objetos estranhos, o climatério (período de transição em que a mulher passa da fase reprodutiva para a fase de pós-menopausa), as doenças neurológicas, alterações hormonais (menopausa), o comprimento da uretra, a vida sexualmente ativa e as doenças sexualmente transmissíveis (19). As falhas relacionadas à prescrição de antibióticos e a interrupção do tratamento colaboram com a recorrência da mesma (20).

1.2.3 - Prevalência

A etiologia das infecções do trato urinário varia com o gênero, idade e estado geral dos utentes (21). Nas crianças a incidência das infecções do trato urinário é maior no sexo masculino, pelo menos até ao primeiro ano de vida, afetando principalmente os rins e isso deve-se a alterações estruturais como a presença de válvulas uretrais posteriores (4; 22). A partir dessa idade a ITU é mais frequente nas meninas devido a uma causa funcional, o refluxo da urina por incompetência das válvulas vesico-uretrais, que corrige espontaneamente com a puberdade. Nos meninos a ITU pode surgir, tal como no recém-nascido, de forma secundária à presença de alterações estruturais importantes que geralmente necessitam de correção cirúrgica (18).

A ITU nos homens é muito menos comum devido à uretra anatômica mais longa e às defesas antibacterianas fornecidas pelo fluido prostático. Tradicionalmente, todas as ITUs em homens eram consideradas complicadas. No entanto, ITUs não complicadas podem ocorrer especialmente em homens entre 15 e 50 anos, em particular naqueles sexualmente ativos e incircuncisos, desde que não apresentem fatores de risco para ITUs complicadas, como anormalidades urológicas, obstrução da saída da bexiga ou instrumentação recente do trato urinário (23).

Existe uma maior frequência de infecção urinária nas mulheres e isso deve-se ao fato da proximidade da uretra feminina com o ânus e pelo fato da uretra feminina ser muito mais curta do que a uretra masculina (4). Também pode estar relacionado com a vida sexual mais ativa e consequentemente com o aumento do número de mulheres grávidas (20).

A cistite aguda é extremamente comum em mulheres em idade reprodutiva. Por outro lado, a pielonefrite aguda, embora muito menos comum, está associada a altos custos por episódio e morbidade. Juntas, cistite e pielonefrite, são os principais contribuintes para a carga geral de saúde e os custos atribuíveis à infecção do trato urinário entre as mulheres (24).

A colonização vaginal também é um pré-requisito para a infecção da bexiga. Alterações na microbiota vaginal desempenham um papel crítico na facilitação da colonização vaginal com coliformes e por conseguinte aumentam o risco de ITU. Em particular, alterações na presença ou concentração de lactobacilos, especialmente estirpes produtoras de peróxido de hidrogénio, desempenham um papel na colonização vaginal com uropatógenos. É provável que a colonização vaginal seja, geralmente, um predeterminante necessário para a ITU mas é necessário que ocorram outros eventos tais como relações sexuais, para permitir a ocorrência de infecção (12).

As grávidas constituem outro grupo em que as infecções urinárias aparecem com mais frequência devido às alterações fisiológicas durante a gravidez. De entre elas, pode-se citar: dilatação pielocalicial, refluxo vesico-uretral, diminuição do tônus vesical, esvaziamento incompleto da bexiga, diminuição da atividade antibacteriana da urina subsequente a um incremento da osmolaridade urinária e do pH e

hiperestrogenismo. Cabe ressaltar que as infecções do trato urinário nas grávidas são consideradas muito complicadas uma vez que estão associadas a morbidade materna e perinatal significativas (25; 26).

Em ambos os sexos, a partir dos 50 anos, as modificações anatômicas (hipertrofia prostática no homem) e fisiológicas (menopausa na mulher) predispõem a ITU(18). Os idosos são mais suscetíveis às infecções do trato urinário devido, não só às alterações fisiológicas causadas pelo envelhecimento, e consequentemente a diminuição da capacidade funcional o que leva a um acréscimo de enfermidades crônicas e debilitantes, como também pela maior exposição a infecções hospitalares e instituições de cuidados que são consideradas reservatórios de bactérias (27; 28).

Embora menos reconhecidos, os utentes com diabetes apresentam um risco quatro vezes maior de infecções comuns em comparação com utentes não diabéticos, provavelmente devido às suas anormalidades na função imunológica. Entre as infecções, as do trato geniturinário, incluindo a infecção da glândula acessória masculina (MAGI), são mais comuns e graves nesses utentes do que na população em geral (29).

1.2.4 - Agentes etiológicos

A maioria das infecções urinárias são provocadas por relativamente poucas espécies. Muitos destes organismos podem ser encontrados como parte da microbiota comensal uretral e fecal. A ITU é comumente provocada pelas bactérias da microbiota intestinal do próprio hospedeiro que entram no trato urinário por via ascendente através da uretra (30).

Nas infecções urinárias adquiridas na comunidade, os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados são, por ordem de frequência: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*). *E. coli* é a mais prevalente, sendo que tem uma incidência de cerca de 80% no caso das infecções adquiridas em comunidade e 50% a 60% nas infecções hospitalares. Ademais, no que se refere às infecções adquiridas em comunidade, *S. saprophyticus*, *Proteus* spp. e *Klebsiella* spp. são também representativas. Por outro lado, nas infecções hospitalares, as espécies com maior expressão são *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus faecalis* (4; 22).

Nas mulheres os microrganismos mais frequentes nas infecções urinárias são *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Nos homens, o organismo isolado com mais frequência é *Proteus mirabilis*, no entanto *E. coli* e algumas espécies de *Enterococcus* também são comuns. Nos idosos, com cateteres permanentes crônicos, é mais frequente *Proteus mirabilis*, *Proteus stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus* spp. (31).

A gravidade da ITU depende tanto da virulência das bactérias quanto da suscetibilidade do hospedeiro (32). A virulência bacteriana para o trato urinário é multifatorial. Os microrganismos expressam diferentes fatores de virulência que atuam em conjunto e estes fatores podem ser modulados pela resposta do hospedeiro. Os fatores de virulência são determinantes genéticos da patogenicidade microbiana, pois aumentam a aptidão do patógeno durante a infecção (33).

1.2.4.1 - *Escherichia coli*

E. coli é uma bactéria bacilar gram-negativa que faz parte da microbiota do trato gastrointestinal humano e de outros animais de sangue quente, no entanto podem adquirir elementos genéticos que codificam fatores de virulência e deste modo causar várias infecções nomeadamente do trato urinário, meningite, diarreia e septicemia (34).

Uma vez dentro do trato urinário, *E. coli* uropatogénica (UPEC) coloniza preferencialmente a bexiga e causa cistite, mas também pode subir pelos ureteres até aos rins, causando pielonefrite. A UPEC desenvolveu várias estratégias para evitar as respostas imunes inatas, permitindo que os patógenos colonizem de maneira mais eficaz o trato urinário e persistam (13).

O fator de virulência mais importante para essas bactérias é a capacidade aprimorada de aderir às células uroepiteliais. Esta ligação é mediada por adesinas pilus específicas na superfície de *E. coli* (9). Estudos epidemiológicos mostram que a adesão bacteriana às superfícies das mucosas é um fator crítico de virulência para a ITU. A adesão à mucosa do trato urinário pode proteger a bactéria do fluxo urinário e, por outro lado, aumentar a sua capacidade de sobreviver e invadir o tecido renal. A adesão específica é mediada por certas adesinas que podem ser diferenciadas com base na sua especificidade de ligação ao receptor (32). UPEC também expressa outros fatores de virulência tais como, toxinas, sideróforos e proteínas de superfície (35).

Entre as adesinas mais frequentemente associadas à UPEC estão as fímbrias do tipo 1 (manose sensíveis) e as fímbrias do tipo P (manose resistentes) ou *Pyelonephritis associated pili* (Pap), que se caracterizam pela sua capacidade de aglutinar hemácias, na presença ou ausência da manose (18; 36).

A adesina representativa das fímbrias do tipo 1, FimH, liga-se especificamente à uroplaquina Ia, uma glicoproteína expressa pelas células vesicais tida como importante na formação de biofilme. As Pap estão associadas a pielonefrite aguda não complicada, encontrando-se o recetor específico disseminado nas membranas celulares das células renais, sendo essenciais para a colonização do trato urinário superior (37; 38; 39).

Entre as proteínas excretadas pelas estirpes UPEC, a proteína *uropathogenic-specific protein* (USP), codificada pelo gene *usp*, foi descrita recentemente como prevalente nas estirpes urinárias (40). Outra proteína importante, a citotoxina ou fator necrosante citotóxico (CNF1 - *cytotoxic necrotizing factor 1*), tem a capacidade de induzir apoptose nas células epiteliais da bexiga, estimulando a sua exfoliação e consequente invasão do epitélio. Esta intervém também na inibição da atividade fagocítica e quimiotática dos neutrófilos. Ainda relativamente às citotoxinas destaca-se a α -hemolisina, codificada pelo gene *hly*, que promove a formação de poros seguida de lise celular, facilitando a obtenção de nutrientes e a captação de ferro iónico, necessários ao metabolismo bacteriano (38).

1.2.4.2 - *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae faz parte da família *Enterobacteriaceae* e é descrita como uma bactéria gram-negativa, encapsulada, não móvel, anaeróbia facultativa em forma de bastonete. A virulência da bactéria é atribuída a uma ampla variedade de fatores que podem levar à infeção e resistência a antibióticos (41).

A produção de polissacarídeo capsular confere propriedades bactericidas e antifagocíticas. A colonização do epitélio dos tratos respiratório e urinário é iniciada por proteínas fimbriais ou adesinas não fimbriais. Componentes envolvidos na adesão intestinal também são importantes fatores de

virulência. A produção e utilização de aerobactina também aumenta a virulência e um complexo tóxico secretado por *K. pneumoniae* é letal nos ratinhos. Várias toxinas detetadas em *K. pneumoniae* também têm sido implicadas em infecções provocadas por esta bactéria (42).

As hemolisinas são funcionalmente definidas pela sua capacidade de lisar eritrócitos e têm sido associadas a virulência numa variedade de microrganismos. A hemolisina de *K. pneumoniae*, hemolisina *khe*, exibe efeito hemolítico em eritrócitos de ovelha, de rato e humanos. O gene *khe* é único no genoma de *K. pneumoniae*, não estando presente noutras espécies de *Klebsiella* (42).

Os genes de *K. pneumoniae* codificam numerosas fímbrias, incluindo fímbrias do tipo 1 e tipo 3. As fímbrias tipo 1 têm sido historicamente definidas pelo seu fenótipo sensível à manose. As fímbrias tipo 1 de *K. pneumoniae* são altamente homólogas às da UPEC e foram implicadas na patogénese da ITU (43). As fímbrias do tipo 3 são produzidas por muitos membros das *Enterobacteriaceae*, incluindo *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Serratia* spp.. Este tipo de fímbria é detetado por aglutinação, *in vitro*, de eritrócitos tratados com ácido tânico, e a hemaglutinação pode ocorrer na presença ou ausência de D-manose. Este fenómeno de adesão é conhecido como hemaglutinação manose resistente. A atividade de hemaglutinação é mediada pela adesina polipeptídica MrkD do *cluster* de genes das fímbrias do tipo 3. A adesina facilita a ligação às membranas basais dos tecidos humanos (44).

Vários estudos demonstraram claramente um papel para as fímbrias do tipo 3 na formação de biofilmes. Para além disso, estas medeiam várias funções de adesão como a ligação à células epiteliais dos tratos respiratórios e urinários e proteínas da matriz extracelular (45).

1.2.4.3 - *Pseudomonas aeruginosa*

As espécies de *Pseudomonas* são bacilos aeróbios gram-negativos. *Pseudomonas* spp. é uma bactéria de vida livre onipresente e é encontrada na maioria dos ambientes húmidos. *Pseudomonas aeruginosa* é um aeróbio não fermentativo que adquire a sua energia da oxidação e não da fermentação de carboidratos. Embora seja um aeróbio, ele pode crescer anaerobicamente, usando nitrato como aceitador de eletrões. Esse microrganismo cresce bem a temperaturas entre 25°C a 37°C, mas pode crescer lentamente ou pelo menos sobreviver a temperaturas mais altas e mais baixas (46).

Pseudomonas aeruginosa normalmente infeta o aparelho respiratório, aparelho urinário, queimaduras, e também causa outras infecções sanguíneas. *Pseudomonas aeruginosa* é um patógeno oportunista, o que significa que ele explora alguma quebra nas defesas do hospedeiro para iniciar uma infecção (47).

A patogénese baseia-se em múltiplos fatores de virulência tais como endotoxina, exotoxinas e enzimas. A sua endotoxina, assim como a de outras bactérias gram-negativas, causa os sintomas de sépsis e choque séptico. A exotoxina mais bem conhecida é a exotoxina A, que causa necrose tissular. Inibe a síntese proteica eucariótica pelo mesmo mecanismo que a exotoxina diftérica. O microrganismo também produz enzimas, como elastase e proteases, que são histotóxicas e facilitam a invasão da corrente sanguínea. Outro fator de virulência é a piocianina que danifica os cílios e as células mucosas do trato respiratório (48).

Pseudomonas aeruginosa que possuem um sistema de secreção de tipo III são significativamente mais virulentas que aqueles que não possuem esse sistema. Este sistema de secreção

transfere a exotoxina da bactéria diretamente ao interior da célula humana adjacente, permitindo que a toxina evite os anticorpos neutralizantes. Os sistemas de secreção do tipo III são mediados por bombas de transporte da membrana celular bacteriana. Das quatro exoenzimas conhecidamente transportadas por esse sistema de secreção, a exoenzima S é a mais claramente associada à virulência e apresenta vários mecanismos de ação, dos quais o mais importante é a ADP-ribosilação de uma proteína Ras, levando a danos ao citoesqueleto (48).

1.2.4.4 - *Proteus mirabilis*

Proteus mirabilis é uma bactéria gram-negativa, anaeróbia facultativa, em forma de bastonete, com motilidade e capaz de produzir grandes quantidades de urease. Está amplamente distribuída pelo meio ambiente, em matéria orgânica, no solo e na água. Nos seres humanos, *Proteus* spp. é encontrado como parte da microbiota normal do intestino. *Proteus mirabilis* é responsável por 90% de todas as infecções em humanos por bactérias do gênero *Proteus*. O seu principal papel patológico está nas infecções do trato urinário, mas também pode causar infecções de feridas e septicemia (49).

Indivíduos que sofrem de infecções do trato urinário causadas por *Proteus mirabilis* geralmente desenvolvem bacteriúria, cálculos renais e da bexiga, obstrução do cateter devido à incrustação de cálculos, pielonefrite aguda e febre. *Proteus mirabilis* é uma das causas mais comuns de ITU em indivíduos com cateteres de longa permanência, ITU complicada e bacteremia entre os idosos (50; 51).

Essas infecções do trato urinário ocorrem de maneira ascendente. Os microrganismos uropatogênicos contaminam a área periuretral, entram na bexiga pela uretra e estabelecem uma colônia inicial. Essas bactérias possuem fenótipos específicos de adesão e motilidade que lhes permitem subir à bexiga contra o fluxo de urina, o que normalmente impede a invasão bacteriana em baixas doses infecciosas. Após a colonização inicial, *Proteus mirabilis* sobe aos ureteres e inicia uma interação com as células epiteliais da pelve renal, o que favorece a colonização do rim (52).

Quando invade as vias urinárias causa infecção urinária alcalina, por converter ureia em amônio. O aumento da alcalinidade da urina pode levar à formação de cristais de estruvita, carbonato de cálcio e/ou apatita (pedras nos rins). As bactérias podem permanecer dentro das pedras nos rins que enquanto não forem removidas podem reiniciar a infecção após o tratamento antibiótico. Conforme as pedras aumentam de tamanho podem eventualmente crescer o suficiente para causar obstrução das vias urinárias e insuficiência renal (49).

1.2.4.5 - *Enterococcus faecalis*

Enterococcus spp. são bactérias gram-positivas, podem ser móveis, facultativamente anaeróbicas, catalizam diversas fontes de energia e normalmente são encontradas no sistema digestivo e no trato genital feminino. Podem ser encontrados no solo, na água e nas plantas. Formam cadeias curtas e pares e podem parecer cocobacilares em algumas culturas. *Enterococcus* spp. sobrevivem a ambientes adversos, incluindo pH extremamente alcalino (9,6) e elevadas concentrações de sal. Resistem a sais biliares, detergentes, metais pesados, etanol e a dessecação. Podem crescer em temperaturas que podem variar entre 10°C a 45°C e sobreviver a temperaturas de 60°C durante 30 min. *Enterococcus faecalis* é uma bactéria gram-positiva comensal (microbiota normal) do sistema digestivo humano e de outros mamíferos. Amplamente encontrada no ambiente, pode causar infecção urinária, meningite e bacteriemia, especialmente em ambientes hospitalares. Dos microrganismos do

género *Enterococcus*, *Enterococcus faecalis* é a menos propensa ao desenvolvimento de resistência a antibióticos (53).

Enterococcus spp. codificam vários fatores de adesão, incluindo a adesina de colágeno Ace, proteína de superfície enterocócica (Esp), antígeno polissacarídeo enterocócico (Epa) e pili associado a endocardite e biofilme (Ebp). Destes, o Ebp pili contribui para as infeções do trato urinário associadas ao cateter (CAUTI) e é necessário para persistência durante a infeção. Os cateteres urinários fornecem uma superfície para a fixação de *Enterococcus faecalis* e a formação de biofilme, que promove a persistência de *Enterococcus faecalis* na bexiga e uma maior disseminação para os rins (6).

1.2.5 - Diagnóstico

Evidências clínicas sugerem que muitas infeções do trato urinário inferior não complicadas encontradas na comunidade podem ser diagnosticadas sem o recurso a uroculturas. Recomenda-se aos utentes que apresentam sintomas consistentes com cistite ou uretrite, realizar um exame físico e análise à urina. A utilização de tiras-teste e/ou análise microscópica do sedimento, fornece um diagnóstico que é suficientemente específico e sensível para estabelecer o diagnóstico de ITU não complicada. Contudo, as uroculturas continuam a ser importantes em utentes com ITU recorrentes ou quando há falha terapêutica. Em virtude do aumento da resistência aos antibióticos utilizados no tratamento das infeções urinárias, a cultura é necessária para realizar os testes de sensibilidade aos antibióticos (30).

O diagnóstico de ITU envolve necessariamente a identificação rápida de parâmetros como leucócitos ou esterase leucocitária, nitritúria e bacteriúria que orientarão o início da antibioterapia empírica e a identificação do agente microbiano em meio de cultura apropriado. A tira-teste urinária e o sedimento urinário não substituem o exame bacteriológico de urina para documentar a presença de ITU. No entanto, dado que os resultados dos exames culturais têm um tempo de espera nunca inferior a 48 horas, é desejável a utilização de outros testes cujo valor preditivo permita o início de antibioterapia precoce perante a suspeita de ITU. O valor preditivo da tira-teste urinária depende da idade e do método de colheita de urina. A presença de nitritos positivos requer pelo menos 4 horas de contato na bexiga. Por este motivo, é um marcador pouco sensível particularmente nos lactentes que esvaziam a bexiga frequentemente. Se negativo não exclui infeção, no entanto, se positivo é útil dada a sua elevada especificidade (99%). A esterase leucocitária tem uma sensibilidade superior aos nitritos (94%), mas mais baixa especificidade (64-92%), que se reflete na possibilidade de falsos positivos. A ausência de piúria numa verdadeira ITU é teoricamente possível, mas muito rara (54).

O diagnóstico de uma infeção do trato urinário é confirmado pela cultura do organismo a partir da urina. A maioria das bactérias que causam infeção urinária cresce rapidamente e o diagnóstico clínico de infeção do trato urinário geralmente é confirmado em 24 horas. Como a urina é um excelente meio de cultura para uma variedade de microrganismos, é necessário um esforço considerável para garantir que uma amostra de urina não seja contaminada durante a colheita e que os organismos não possam crescer antes que a urina seja cultivada. Os pacientes com suspeita de infeção urinária geralmente são solicitados a fazer a colheita de uma amostra de jato intermédio, após a limpeza do períneo ou da glândula do pênis com água e sabão. Uma colheita de manhã cedo é melhor porque a concentração de bactérias na urina é maior antes da micção matinal (9). A urina deve ser processada o mais próximo possível da altura da colheita para minimizar as hipóteses de aumento da contagem de colónias de quaisquer patógenos e contaminantes presentes. Se não for possível transportar a urina ao laboratório em 2 horas,

a urina deve ser refrigerada ou preservada durante o transporte. A urina pode ser armazenada no frigorífico por até 24 horas, sem perda de viabilidade bacteriana (30).

A aspiração suprapúbica é considerada o *gold standard* para obter urina da bexiga porque a amostra é a que tem menor probabilidade de estar contaminada. Permanece o método de escolha para o diagnóstico de ITU nos bebês, especialmente naqueles que estão sépticos e requerem terapêutica imediata. Não é utilizado em crianças mais velhas nem em adultos. Nestes um outro método possível para a recolha de urina sem contaminação é a cateterização (30).

Uma cultura de urina é útil para identificar patógenos etiológicos e para determinar perfis de suscetibilidade a antimicrobianos. Maior ou igual a 100000 unidades formadoras de colónias por mililitro (UFC/ml) indica bacteriúria clinicamente relevante, mas o crescimento maior ou igual a 1000 UFC/ml é considerado significativo em homens e amostras obtidas por cateterismo reto. Nos casos de cistite não complicada aguda, no entanto, a cultura de urina geralmente é desnecessária e não é realizada rotineiramente. O exame de urina e a cultura de urina devem ser realizados antes da terapia em todos os homens que apresentam sintomas de cistite aguda e em todas as mulheres que apresentam fatores de risco para ITU complicada. Homens que apresentam episódios recorrentes de cistite devem ser submetidos à avaliação da prostatite (55).

Ao avaliar um utente com sintomas de ITU, é importante obter histórico de qualquer episódio anterior de ITU, uso recente de antibióticos ou qualquer outro fator de risco que possa predispor a infeções complicadas, como diabetes, estado imunocomprometido, procedimentos urológicos recentes ou instrumentação, transplante renal, histórico de pedras nos rins, histórico de anormalidades anatómicas ou funcionais do trato urinário ou gravidez (55).

No diagnóstico de infeção do trato urinário em idade pediátrica, a análise laboratorial de urina é obrigatória, sempre que haja a suspeita clínica de ITU nas crianças de idade inferior ou igual a 24 meses com febre, sem foco, e nas crianças com idade superior a 24 meses e com sintomatologia sugestiva de ITU, nomeadamente febre e dor abdominal ou lombar, disúria, polaquiúria, hematúria ou incontinência urinária de início recente (54).

As culturas de urina devem ser processadas em gelose de sangue e um meio seletivo para gram-negativos. Estão também disponíveis vários meios cromogénicos. Nos meios cromogénicos como o CPS ID3 (bioMérieux) organismos específicos vão produzir colónias coloridas dependendo das enzimas que produzem e substratos incorporados no meio. A principal vantagem destes meios é a capacidade de detetar rapidamente culturas mistas e reduzir o número de identificações que necessitam ser realizadas. Cabe ressaltar ainda que as placas devem ser incubadas a 35°C a 37°C *overnight* (mínimo de 16 h) (30).

O teste de suscetibilidade antimicrobiana é uma tarefa diária em laboratórios de microbiologia clínica em todo o mundo. Tendo em vista a complexidade crescente e o aumento generalizado dos mecanismos de resistência antimicrobiana e as implicações clínicas da resistência, o conhecimento especializado é importante para a interpretação dos testes. *EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing* são critérios de interpretação segundo a norma *EUCAST* em vigor, que foram desenvolvidas para auxiliar os microbiologistas clínicos e descrever as ações a serem tomadas em resposta a resultados de testes de sensibilidade antimicrobiana específicos. Eles incluem recomendações em relatórios, tais como supressão de resultados que podem ser inadequados e edição de resultados de suscetível a intermediário ou resistente ou de intermediário a resistente com base em um mecanismo de resistência inferido. Eles são baseados em evidências clínicas e/ou microbiológicas atuais. *EUCAST*

expert rules também incluem fenótipos de resistência intrínseca e fenótipos de resistência excepcionais, que ainda não foram relatados ou são muito raros. A aplicabilidade *EUCAST expert rules* depende dos pontos de interrupção das concentrações mínimas inibitórias (CMI) usados para definir as regras (56).

1.2.6 - Tratamento

Estudos sugerem que a terapia antimicrobiana deve ser iniciada para qualquer utente com sintomas de ITU e culturas positivas para uropatógenos com contagens iguais ou superiores a 10^3 UFC/ml. Entretanto, cabe ressaltar que, para *S. saprophyticus*, contagens mais baixas podem ser significativas (30).

As infeções urinárias são frequentemente tratadas com antibióticos de largo espectro, deixando os antibióticos de espectro restrito apenas para as infeções causadas por microrganismos resistentes (57). Contudo, o uso de antibióticos induz uma pressão seletiva sobre as estirpes bacterianas, favorecendo a preservação das estirpes que sofrem mutação genética para a resistência em relação às estirpes sensíveis. A disseminação dos genes de resistência está relacionada com o uso indiscriminado de antibióticos como, por exemplo, a prescrição empírica de antibióticos sem análise dos dados epidemiológicos locais o que pode levar ao uso desnecessário de antimicrobianos. Por isso, um aumento na resistência a numerosos agentes antimicrobianos tem sido relatado nos últimos anos (58). O modelo de resistência dos patógenos, causadores de infeções urinárias, frente aos agentes antimicrobianos comuns está em constante mudança e isso deve ser levado em consideração na escolha da estratégia para o tratamento (59).

Durante o tratamento antimicrobiano, é recomendado realizar uma reavaliação clínica após 48 horas a 72 horas de tratamento. Se a evolução clínica for favorável, o tratamento deve ser mantido e não é necessária qualquer análise de urina de controlo. Se houver persistência ou agravamento do quadro, deve ser verificada a sensibilidade do agente bacteriano isolado ao antibiótico em curso e devem ser procurados sinais/sintomas de complicações infecciosas. Só deve ser realizado ajuste da antibioterapia em curso de acordo com o teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) se a evolução clínica não for favorável. Nos restantes casos, deverá ser mantido o antibiótico em curso, já que a resistência *in vitro* pode não corresponder à sua atividade *in vivo* (54).

A escolha do antibiótico, via de administração e duração do tratamento dependem da apresentação clínica e dos padrões locais de sensibilidade aos antibióticos. Porém, é importante salientar que a via oral e os tratamentos curtos apresentam algumas vantagens nomeadamente uma melhor adesão do utente ao tratamento, são mais económicos, bem como apresentam menos riscos e menos efeitos adversos (54).

Em mulheres pós-menopáusicas com infeção recorrente, recomenda-se estriol intravaginal. Se não for eficaz, deve adicionar-se profilaxia com antibióticos. Nas crianças, os períodos de tratamento devem prolongar-se por um período máximo de 7 a 10 dias. Merece frisar que é contra-indicado o uso de tetraciclina e fluoroquinolonas nas crianças em virtude dos efeitos adversos nos dentes e cartilagens. O tratamento das ITUs não complicadas agudas em homens jovens é feito durante um período de pelo menos 7 dias (60).

A criação de um sistema de monitoramento da resistência bacteriana vem a ser um importante passo na deteção da resistência, ajudando na seleção da terapia empírica local mais eficaz e permitindo a implementação de medidas de prevenção do aparecimento de mais resistências (61). A

escolha da terapia antimicrobiana deve ser orientada de acordo com o espectro e padrões de suscetibilidade dos patógenos etiológicos, eficácia para a indicação específica em estudos clínicos, tolerabilidade e reações adversas, efeitos ecológicos adversos, custos e disponibilidade (17).

Os antibióticos mais utilizados para combater as infecções urinárias são trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol), nitrofurantoína, fosfomicina, beta-lactâmicos e fluoroquinolonas (62).

A cistite não complicada sem envolvimento da próstata é incomum e, portanto, o tratamento com antimicrobianos que penetram no tecido prostático é necessário em homens com sintomas de ITU. O tratamento deve ter uma duração de pelo menos 7 dias, de preferência com trimetoprim sulfametoxazol ou um fluoroquinolona se de acordo com o teste de sensibilidade (Tabela 1.1) (17).

Tabela 1.1 - Terapêutica antimicrobiana recomendada em urologia em cistite não complicada. (adaptado de (17))

Antibiótico	Dose diária	Duração da terapêutica
TMP-SMX	40/200 mg	3 dias
Fosfomicina trometamol	3 g (dose única)	1 dia
Nitrofurantoína	50 – 100 mg	5 – 7 dias
Fluoroquinolonas	500 – 750 mg (2 vezes por dia)	7 dias
Alternativas		
Cefalosporinas	500 mg (2 vezes por dia)	3 dias
Se o padrão de resistência local for conhecido (resistência de <i>E. coli</i> < 20%)		
Trimetoprim	200 mg (2 vezes por dia)	5 dias
TMP-SMX	186/800 mg (2 vezes por dia)	3 dias
Tratamento em homens		
TMP-SMX	186/800 mg (2 vezes por dia)	7 dias

Cursos curtos de terapia antimicrobiana também podem ser considerados para o tratamento da cistite na gravidez, mas nem todos os antimicrobianos são adequados durante a gravidez. Em geral, penicilinas, cefalosporinas, fosfomicina, nitrofurantoína (não no caso de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e durante o final de gravidez), trimetoprim (evitar no primeiro trimestre) e sulfonamidas (evitar no último trimestre), podem ser considerados (Tabela 1.2) (17).

Tabela 1.2 - Regimes de tratamento para bacteriúria assintomática e cistite na gravidez (adaptado de (17))

Antibiótico	Dose diária	Duração da terapêutica
TMP-SMX	40/200 mg	3 - 5 dias
Fosfomicina	3 g (dose única)	1 dia
Nitrofurantoína	100 mg (2 vezes ao dia)	3 – 5 dias
Amoxicilina	500 mg	3 - 5 dias
Amoxicilina / ácido clavulânico	500 mg (2 vezes ao dia)	3 – 5 dias
Cefalosporinas	500 mg (3 vezes por dia)	3 dias

No tratamento da fase aguda de ITU é obrigatório iniciar tratamento antimicrobiano imediato, após colheita de urina para urocultura, às crianças que apresentem suspeita clínica de ITU e leucocitúria, nitritúria ou bacteriúria em análise de urina colhida corretamente. Além disso, deve ser utilizado um antibiótico bactericida, com espectro de ação seletivo, com mínimo de efeitos secundários e com baixa capacidade de induzir o aparecimento de estirpes resistentes (Tabela 1.3). Nos adolescentes do sexo feminino com ITU afebril pode ser utilizada como opção terapêutica a nitrofurantoína ou a fosfomicina (54).

Tabela 1.3 - Tratamento antibiótico das infeções do trato urinário em idade pediátrica (retirada de (54))

	Via Oral	Via Endovenosa
1-3 meses	<u>Cefuroxime axetil</u> <ul style="list-style-type: none"> 20-30 mg/kg/dia, 12-12h <u>Cefaclor</u> <ul style="list-style-type: none"> 20-40 mg/kg/dia, 8-8h <u>Cefixima</u> <ul style="list-style-type: none"> 8 mg/kg/dia, 12-12 horas 	<u>Cefotaxima*</u> <ul style="list-style-type: none"> 75-100 mg/kg/dia, 8-8h <u>Ceftriaxona*</u> <ul style="list-style-type: none"> 50-75 mg/kg/dia, 24-24h * Se suspeita clínica e analítica de sepsis, associar Ampicilina, 100 mg/kg/dia, 6-6 h, via ev
> 3 meses	<u>Amoxicilina / ac clavulanico</u> <ul style="list-style-type: none"> 20-40 mg/kg/dia de amoxicilina, 8-8h (125 mg, 250 mg ou 500mg/5 ml) 25-45 mg/kg/dia de amoxicilina, 12-12h (400 mg/ 5 ml) Dose máxima diária de amoxicilina: 2 gr <u>Cefuroxime axetil</u> <ul style="list-style-type: none"> 20-30 mg/kg/dia, 12-12h Dose máxima diária: 1 gr	<u>Amoxicilina / ac clavulanico</u> <ul style="list-style-type: none"> 75-100 mg/kg/dia de amoxicilina, 8-8h Dose máxima diária de amoxicilina: 3 gr <u>Cefuroxime</u> <ul style="list-style-type: none"> 75-150 mg/kg/dia, 12-12h Dose máxima diária: 1 gr
Adolescentes (sexo feminino)	<u>Nitrofurantoína</u> <ul style="list-style-type: none"> 100 mg, 6-6h <u>Fosfomicina</u> <ul style="list-style-type: none"> 3000 mg, dose única <u>Amoxicilina / ac clavulanico</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>Cefuroxime axetil</u> <ul style="list-style-type: none"> 	

1.2.7 - Antibióticos / Resistência bacteriana

A descoberta e síntese de antibióticos na primeira metade do século passado tem sido uma das maiores conquistas da medicina. O uso de agentes antimicrobianos reduziu a morbimortalidade dos seres humanos e contribuiu substancialmente para o aumento da sua vida (63).

Em 1929 Fleming descobriu o primeiro composto antimicrobiano, a penicilina, um antibiótico β -lactâmico. Desde então, várias classes de antibióticos foram sintetizados e introduzidos no mercado, sendo classificados de acordo com vários critérios. Um desses critérios é quanto ao mecanismo de ação, no qual podem ser classificados em inibidores da síntese proteica (aminoglicosídeos, cloranfenicol, macrólidos, estreptomicina e tetraciclina), inibidores da síntese de ácido nucleico (quinolonas e rifampicina), inibidores da síntese da parede celular (β -lactâmicos e glicopéptidos) e inibidores da síntese de folato (sulfonamidas e trimetoprim) (63). Os antibióticos também podem ser classificados como bactericidas e bacteriostáticos, dependendo se o fármaco causa diretamente a morte das bactérias ou se apenas inibe sua replicação, respetivamente. Na prática, esta classificação baseia-se no comportamento do antibiótico *in vitro* e ambas as classes podem ser eficazes no tratamento de uma infecção (64).

Nos últimos anos detetou-se em vários países europeus variações significativas na sensibilidade microbiana a vários antibióticos, observando-se o aparecimento progressivo de resistência para as fluoroquinolonas e outros antibióticos comumente utilizados no tratamento empírico da ITU da comunidade (65). Este fato deve-se sobretudo ao uso inadequado de antibióticos, o que acarretou a perda de eficácia dos agentes antimicrobianos. A resistência antibiótica pode ser definida como a capacidade dos microrganismos de resistir aos efeitos de um antibiótico ou antimicrobiano. Esta pode ser adquirida por diversos mecanismos tais como transformação, conjugação, transdução e mutação (64). É importante salientar que o aparecimento de resistências tornou-se num problema de saúde pública de difícil manejo, o que sugere que se devem rever as normas de tratamento de primeira e segunda linha de modo a fazer um uso mais racional de antibióticos (65).

Para tratar efetivamente os utentes com ITU é importante o conhecimento da epidemiologia bacteriana local e do seu padrão de resistência. É imprescindível que os clínicos estejam constantemente atualizados acerca dos perfis de resistência locais de modo a atualizarem os regimes empíricos de terapêutica antimicrobiana (66).

O aumento alarmante na taxa em que as bactérias adquirem genes de resistência a antibióticos limitou as opções terapêuticas, especialmente para as infeções urinárias, onde se notou o uso extensivo de antibióticos tanto em ambientes hospitalares como no ambulatório (67).

O uso excessivo de antibióticos não contribui apenas para o aumento dos níveis de resistência bacteriana, mas também coloca os utentes em risco de efeitos adversos. De entre os efeitos adversos comuns podem-se citar: diarreia, erupção cutânea e candidíase. Embora menos comuns, outros efeitos adversos graves, são razões importantes para minimizar a exposição a antibióticos específicos. Por exemplo, os macrólidos estão associados a um risco aumentado de arritmias ventriculares graves e aumento do risco de morte cardíaca súbita (68).

Portanto, a prescrição e o uso adequados de antibióticos reduzirão a carga de doenças das ITUs e diminuirão suas complicações e custos. Por esse motivo, a vigilância da resistência aos antibióticos é crucial para determinar o padrão de resistência antimicrobiana e, consequentemente, orientar a seleção da terapia empírica (69).

1.2.7.1 - Fosfomicina

A fosfomicina é um antibiótico oral que possui ampla atividade contra patógenos multirresistentes (MDR), incluindo *E. coli* resistente a beta-lactamases de largo espectro (ESBL),

Staphylococcus aureus resistente a metilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE) (70).

A fosfomicina é um derivado do ácido fosfônico bactericida que atua principalmente pela inibição da síntese da parede celular bacteriana (peptidoglicano) (71). O peptidoglicano é montado a partir de um bloco de construção composto por ácido N-acetilglucosamina (GlcNAc) e N-acetilmurâmico com um pentapeptídeo anexado. Este antibiótico atua como um análogo de fosfoenol piruvato (PEP) e liga uma enzima essencial para a biossíntese do peptidoglicano (MurA bacteriano (enol piruvato transferase)), impedindo a formação de UDP-NAM a partir de UDP-NAG, o primeiro passo na biossíntese do peptidoglicano, levando à lise celular bacteriana. O antibiótico pode entrar no local ativo de MurA e inibir essa enzima pela ligação covalente através de uma formação de ligação tioéter com um resíduo chave no local ativo, Cys115 (72).

A fosfomicina é usada principalmente para tratar infecções da bexiga, não sendo recomendada para infecções renais. Ocasionalmente, é usada para infecções da próstata (73). Ela é efetiva principalmente contra bactérias gram-negativas que infetam, o trato urinário, incluindo *E. coli* e espécies de *Klebsiella* e *Serratia*. Entretanto, cabe ressaltar que é menos efetiva contra bactérias gram-positivas, devido a ausência de transportadores seletivos de glicerofosfato e de glicose-6-fosfato nessas bactérias (74).

A fosfomicina é bem tolerada, e os efeitos adversos incluem diarreia, náusea, cefaleia e infecções fúngicas vaginais. Os efeitos adversos graves podem incluir anafilaxia e diarreia associada a *Clostridium difficile* (73).

Embora o uso durante a gravidez não tenha sido considerado prejudicial, esse fármaco não é recomendado. Não obstante, uma dose única durante a amamentação parece segura (75). Quanto às interações medicamentosas, pode-se citar: antiácidos e sais de cálcio que podem causar a precipitação da fosfomicina, e fármacos procinéticos como metoclopramida que reduzem a sua absorção (74).

O desenvolvimento de resistência bacteriana é uma ocorrência frequente e torna a fosfomicina inadequada para o tratamento sustentado de infecções graves. Mutações que inativam os transportadores glicerofosfato e glicose-6-fosfato, essenciais para a penetração do fármaco na célula, tornam as bactérias resistentes à fosfomicina (76). As mutações em qualquer um dos genes estruturais dessas vias, produzem uma diminuição na captação de antibióticos, conferindo diferentes níveis de resistência à fosfomicina (77). A modificação do alvo farmacológico constitui outro mecanismo para adquirir resistência aos antibióticos em bactérias. Em *E. coli*, mutação no local de ligação à fosfomicina (MurA), Cys115, resulta em resistência a esse antibiótico (78).

Além disso, várias enzimas são capazes de modificar a fosfomicina, produzindo alterações químicas que a inativam. São codificadas cromossomicamente e nos plasmídeos e as mais importantes são FosA, FosB e FosX, membros da superfamília da glioxalase. Essas enzimas funcionam por ataque nucleofílico no carbono 1 da fosfomicina, que abre o anel epóxido e torna a droga ineficaz. Em geral, as enzimas FosA e FosX são produzidas por bactérias gram-negativas, enquanto FosB é produzido por bactérias gram-positivas (78; 79).

Recomenda-se uma dose oral única de fosfomicina trometamina (equivalente a 3 g de fosfomicina) no tratamento de infecções do trato urinário inferior não complicadas em adultos (71).

1.2.7.2 - Nitrofurantoína

Nitrofurantoína é um antibiótico, da classe dos Nitrofuranos, utilizado para o tratamento de cistite e uretrite bacteriana (80). Cabe ressaltar que este fármaco é utilizado apenas em infecções do trato urinário, especialmente aquelas do trato urinário inferior (70).

Atua danificando o DNA e ribossomas das bactérias sensíveis. A nitrofurantoína é rapidamente reduzida em metabolitos reativos no interior da célula bacteriana por flavoproteínas. Esses metabolitos atacam as proteínas ribossomais, o DNA, impedem a respiração celular e unem-se a diversas outras macromoléculas dentro da célula. Como resultado, os processos bioquímicos vitais da síntese de proteínas, metabolismo aeróbio, síntese de DNA, RNA e síntese da parede celular são inibidos. A nitrofurantoína é bactericida na urina em doses terapêuticas. É eficaz contra diversas bactérias que infetam o trato urinário, inclusive *Citrobacter* spp., *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp. (inclusive o MRSA), *Streptococcus agalactiae*. Efeitos colaterais comuns incluem náuseas, perda de apetite, diarreia e dores de cabeça. Raramente pode ocorrer dormência, problemas pulmonares e hepáticos, reações de hipersensibilidade e neuropatia periférica (81).

1.2.7.3 - Trimetoprim-sulfametaxazol (cotrimoxazol)

Cotrimoxazol é um fármaco usado no tratamento de uma variedade de infecções bacterianas, fúngicas e parasitárias (protozoários). É composto pela associação de trimetoprim com sulfametoxazol. O cotrimoxazol é usado para tratar certas infecções bacterianas, como pneumonia, bronquite, infecções do trato urinário, dos ouvidos e dos intestinos (82).

O seu mecanismo de ação ocorre pela inibição da biossíntese e metabolismo de folato. Bloqueia duas etapas sequenciais na síntese tetra-hidrofolato dos microrganismos a partir de moléculas precursoras, que é essencial para a síntese de ácidos nucleicos e proteínas bacterianas. O trimetoprim é um fármaco bacteriostático que inibe de modo competitivo e seletivo a enzima di-hidrofolato redutase (DHFR), impedindo assim a formação de ácido tetra-hidrofólico a partir do ácido di-hidrofólico. Por outro lado, sulfametoxazol, também bacteriostático, a enzima di-hidropteorato sintetase, responsável pela incorporação do ácido para- aminobenzóico (PABA) ao ácido diidropteroico, precursor do folato (83; 84).

A resistência bacteriana ao trimetoprim pode ser inerente ou adquirida. Os mecanismos mais comuns envolvem a expressão de variantes da DHFR insensíveis ao trimetoprim, dentro de elementos genéticos móveis como plasmídeos, transposões e integrões (85).

O trimetoprim (TMP) e o cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol - TMP/SMX) são geralmente medicamentos bem tolerados e de baixo custo, usados no passado como agentes de primeira linha no tratamento empírico de infecções do trato urinário. As proporções de resistência devem estar abaixo de 20% para garantir benefícios ótimos desses antibióticos. Como foram encontradas proporções de resistência significativamente maiores que 20%, TMP e TMP/SMX não eram mais considerados tratamentos de primeira linha para ITUs não complicadas nas recomendações da diretriz da prática clínica alemã (S3) publicada em 2010. No entanto, esses agentes ainda estavam entre os antibióticos mais frequentemente prescritos para o tratamento de infecções do trato urinário. Na versão revisada desta diretriz de prática clínica publicada em 2017, o TMP foi novamente recomendado como agente de primeira linha (62; 70). Além do mais, o cotrimoxazol é indicado principalmente para o tratamento de infecções crônicas e recidivantes do trato urinário (86).

O uso de cotrimoxazol em doses terapêuticas produz pouca toxicidade. Não obstante, este está associado a problemas gastrointestinais tais como náuseas e vômitos, icterícia, cefaleia, depressão do sistema nervoso central (SNC) e alucinações. Outros efeitos adversos, de ocorrência rara, incluem dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em idosos, anemia, agranulocitose, distúrbios de coagulação e granulocitopenia (86).

1.2.7.4 - Quinolonas e Fluoroquinolona (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, ácido nalidíxico)

As quinolonas e fluoroquinolonas são grupos relacionados de antibióticos, derivados do ácido nalidíxico, usados no tratamento das infecções bacterianas. As fluoroquinolonas são amplamente utilizados no tratamento de infecções urogenitais, respiratórias e gastrointestinais (87; 88).

As fluoroquinolonas apresentam um átomo de flúor presente na estrutura química das quinolonas. Juntas formam o grupo de antibióticos mais tóxico atualmente em uso, sendo que mais de 40% dos usuários sofrem com os seus efeitos adversos. Esses fármacos exibem uma ampla faixa de atividade antimicrobiana contra bactérias gram-negativas e gram-positivas (87).

Os microrganismos que podem ser sensíveis à ação dessas classes incluem bacilos entéricos gram-negativos da família *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* spp., *Neisseria* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp. e *Brucella* spp. (89).

São inibidores da enzima bacteriana DNA topoisomerase II (girase de DNA) e da DNA topoisomerase IV, duas enzimas essenciais para a replicação do DNA bacteriano e como resultado os microrganismos morrem, razão pela qual são considerados bactericidas (63). Estas enzimas regulam as alterações conformacionais na topologia do DNA catalisando a quebra e junção das cadeias de DNA durante o crescimento celular. A principal função da DNA girase é catalisar o superenrolamento negativo do DNA por uma reação dependente da adenosina trifosfato (ATP), uma propriedade necessária para o início da síntese do DNA. O principal papel da topoisomerase IV é decatenar os replicões filhos, ou seja, esta enzima garante a separação das moléculas geradas de DNA interligadas (90). A DNA girase é uma enzima tetramérica composta por duas subunidades A e duas subunidades B codificadas pelos genes *GyrA* e *GyrB*, respectivamente. A topoisomerase IV tem uma estrutura similar, com quatro subunidades codificadas pelos genes *parC* e *parE*. Os quatro genes que codificam para estas enzimas são alvos para mutações de resistência (63). Para muitas bactérias Gram-positivos, como por exemplo *Staphylococcus aureus*, a DNA topoisomerase IV é o principal alvo das quinolonas, enquanto que, para muitas bactérias gram-negativos, como por exemplo *E. coli*, o principal alvo das quinolonas é a DNA-girase (89).

A resistência à quinolona tem múltiplos mecanismos e impacto clínico significativo. Mutações podem ocorrer rapidamente durante o tratamento com fluoroquinolona e podem ser o fator mais significativo que limita o uso desses antimicrobianos (89).

Os principais efeitos adversos incluem náuseas, diarreia, reações alérgicas cutâneas, cefaleia e tonturas. Raramente podem ocorrer delírios, alucinações e convulsões, principalmente quando associado a teofilina e anti-inflamatórios não esteroidais. Portanto, pode ocorrer artralgia e tendinite ou rupturas de tendões, descolamento de retina e outros problemas causados por alterações de colágeno (87).

As quinolonas, apesar de serem bem toleradas, o seu alto custo, a não cobertura de anaeróbios e *Streptococcus* spp. e o aumento da resistência microbiana limitam o seu uso clínico. Na prática, são utilizadas apenas quando não houver resposta ao primeiro esquema antimicrobiano (91). Estão contraindicadas em crianças que induzem artropatia, salvo se os benefícios superarem os riscos (87; 88).

Esta classe pode interagir com diversos fármacos, incluindo antiácidos (hidróxido de alumínio ou magnésio), fármacos indutores das enzimas citocromo P450, glicocorticóides e teofilina. A fluoroquinolona é a mais utilizada como agente inicial da terapia empírica da infecção urinária, uma vez que possui altas taxas de cura bacteriológica e clínica, além de baixas taxas de resistência, entre os patógenos mais comuns (57).

A inferência de mecanismos específicos de resistência à fluoroquinolona pode ser difícil em organismos multirresistentes, pois eles podem ter mecanismos sobrepostos que afetam esses compostos (resistência de baixo e/ou alto nível) (56).

1.2.7.5 - Aminoglicosídeos (Gentamicina, Tobramicina)

Este grupo inclui os fármacos compostos de um grupo amino e um grupo glicosídeo. Possuem ação bactericida apesar de atuarem como inibidores de síntese proteica bacteriana, pois induzem a lesão da membrana, seguido de extravasamento de iões e de moléculas maiores que leva à morte da célula (67).

Estes antibióticos penetram no interior das bactérias gram-negativas, por difusão facilitada nas porinas presentes na membrana externa, penetrando no espaço periplasmático. O local de ação é a subunidade 30S dos ribossomas, onde se ligam ao rRNA 16S, inibindo a síntese proteica por induzirem os ribossomas a efetuar uma leitura incorreta do mRNA durante o alongamento. A síntese proteica pode ser inibida por interferência sobre o complexo de iniciação da síntese proteica ou a leitura errada do mRNA, ou incorporação de diferentes aminoácidos na cadeia polipeptídica crescente, resultando numa proteína não funcional (67).

Os aminoglicosídeos têm sido um componente essencial do arsenal de antibióticos no tratamento de infecções graves e ITUs potencialmente fatais causadas por *E. coli*, mas o aumento de resistência a antibióticos em todo o mundo reduziu a sua eficácia, tornando alguns membros dessa classe de antimicrobianos praticamente inúteis em certas infecções por *E. coli* (67).

Permeabilidade diminuída e/ou mecanismos de resistência envolvendo bombas de efluxo geralmente conferem um fenótipo de resistência de baixo nível que afeta quase todos os aminoglicosídeos (56). Além disso, a resistência bacteriana aos aminoglicosídeos desenvolveu pela produção codificada por plasmídeos de enzimas que inativam os aminoglicosídeos incluindo fosfotransferases (APHS) e acetiltransferases (AACs), alteração ou eliminação das purinas que dificulta a entrada do fármaco na célula ou mutações na subunidade 30S que confere baixa afinidade de fármaco pelo ribossoma (67).

Os aminoglicosídeos são especialmente úteis no tratamento de infecções causadas por *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. e *Providencia* spp. (64). De entre as indicações clínicas, pode-se destacar infecções urinárias, meningite causada por microrganismos gram-negativos resistentes a β -lactâmicos (*Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp.), peritonite associada a diálise, endocardite bacteriana (coadjuvante), sepsis e

infecções hospitalares. Entretanto, os seus efeitos adversos limitam o seu uso, especialmente a ototoxicidade irreversível e a nefrotoxicidade. Para além disso, os aminoglicosídeos mostram-se ineficazes contra microrganismos anaeróbicos ou bactérias facultativas em condições anaeróbias, bem como bactérias gram-positivas (86).

1.2.7.6 - Antibióticos β -lactâmicos

Ao longo dos últimos 30 anos foram desenvolvidos muitos novos antibióticos β -lactâmicos. Por definição, todos os antibióticos β -lactâmicos possuem um anel β -lactâmico na sua estrutura molecular que é responsável pelo mecanismo de ação. A família dos β -lactâmicos inclui penicilinas e derivados, cefalosporinas, carbapenemos, monobactams (63).

Os antibióticos β -lactâmicos podem ser de amplo espectro, aqueles eficazes contra bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas, e de espectro estreito, os que são efetivos apenas contra microrganismos gram-positivos. Atuam por inibição da síntese da parede celular por ligação às proteínas de ligação à penicilina (PBP) nas bactérias e interferência com o *cross-linking* estrutural do peptidoglicano, impedindo assim a transpeptidação terminal da parede celular bacteriana. Como consequência enfraquecem a parede celular da bactéria o que provoca a citólise e morte devido à pressão osmótica (63).

Os penicilínicos incluem as penicilinas de origem natural como a penicilina V e G e as penicilinas semisintéticas nomeadamente amoxicilina e ampicilina. Os fármacos que constituem esse grupo de antimicrobianos apresentam na sua estrutura básica um anel tiazolina ligado ao anel β -lactâmico que por sua vez está associado a uma cadeia lateral, sendo esta última responsável pelas características antimicrobianas e farmacológicas e resistência às β -lactamases. As penicilinas constituem um dos grupos mais importantes dos antimicrobianos. Esse grupo de antibióticos está classificado de acordo com o seu espectro de atividade antimicrobiana em penicilina G e seu congénere, penicilinas resistentes às beta-lactamases (cloxacilina, oxacilina), penicilinas de amplo espectro (amoxicilina e ampicilina) e penicilinas antipseudomonas (piperacilina) (63).

O grupo das penicilinas antipseudomonas, também de amplo espectro, possuem na cadeia lateral um grupo carboxílico com carga elétrica negativa que fornece resistência a algumas beta-lactamases, porém são menos efetivos para atravessarem os canais de porina, o que requer altas doses para a sua difusão (63).

As penicilinas constituem um dos grupos mais importantes dos antimicrobianos, estando indicadas para o tratamento de infeções do trato urinário, respiratório, meningite, infeções por *salmonella* spp., sífilis, artrite estreptocócica e infeções graves causadas por bactérias gram-negativas (63).

Os principais efeitos adversos às penicilinas incluem reações de hipersensibilidade (erupção maculopapulosa, erupção urticariforme, febre, broncoespasmo, vasculite, dermatite esfoliativa), febre, choque anafilático agudo, náuseas e vômito, hepatite, flebite, tromboflebite e dor (63).

As cefalosporinas diferem estruturalmente das penicilinas pela presença de um anel de seis membros, e não de cinco membros, anexado ao anel β -lactâmico. Essa classe pode ser subdividida em cefalosporinas de primeira, segunda, terceira ou quarta geração de acordo com a altura em que foram introduzidas e com o seu espectro de atividade antimicrobiana (63).

As cefalosporinas de primeira geração, como a cefalotina, possuem uma boa atividade contra cocos gram-positivos, *E. coli* e *Klebsiella* spp., porém são pouco eficazes contra as restantes bactérias gram-negativas. Além disso, é importante sublinhar que estes mostram-se poucos sensíveis a muitas beta-lactamases. São indicadas para o tratamento de infecções da pele, dos tecidos moles e profilaxia cirúrgica. As cefalosporinas de segunda geração (ex. cefuroxima, cefoxitina), geralmente são mais eficazes que a penicilina e cefalosporinas de primeira geração frente aos bacilos gram-negativos. Apresentam uma boa atividade contra *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp., *Neisseria* spp., *Proteus* spp., *E. coli* e *Klebsiella* spp.. Elas são úteis no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade e infecções intra-abdominais e pélvicas. As cefalosporinas de terceira geração representadas pela cefixima, cefotaxima e ceftazidima, são geralmente empregadas no tratamento de infecções por microrganismos resistentes a outros antibióticos β -lactâmicos, profilaxia prévia às cirurgias ortopédicas e abdominais, infecções das vias respiratórias inferiores, meningite por *Streptococcus pneumoniae* adquirida na comunidade, infecção gonocócica não-complicada, endocardite e doença de Lyme complicada. Tem atividade contra os gram-negativos mas são menos ativas contra microrganismos gram-positivos comparados com os de primeira geração. É importante frisar que esta subclasse exibe atividade sobre as *Enterobacteriaceae*, incluindo aqueles produtoras de beta-lactamases. Por último, as cefalosporinas de quarta geração, cefepima, que têm maior cobertura contra *Pseudomonas* spp. e microrganismos gram-positivos, sendo usados no tratamento, inclusive de infecções hospitalares e também comunitárias. Além disso, apresentam maior estabilidade à hidrólise por beta-lactamases quando comparados com os fármacos de terceira geração (63; 64). Os efeitos adversos desses fármacos incluem diarreia, ligeira elevação das enzimas hepáticas e reações de hipersensibilidade, nefrotoxicidade e febre (63).

Os carbapenêmicos usados na clínica são imipenem, meropenem e ertapenem. Estes possuem amplo espectro e boa atividade bactericida contra maioria dos microrganismos gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios. Estes fármacos podem causar reações de hipersensibilidade e flebite no local de administração. O único monobactâmico disponível é o aztreonam que é efetivo contra a maioria das bactérias gram-negativas, mas sem ação contra os microrganismos gram-positivos. É usado em utentes com grave alergia à penicilina que apresentam afeções causadas por microrganismos gram-negativos resistentes. O seu uso é limitado devido à sua capacidade de induzir flebite e sua meia-vida curta. Apesar dos monobactâmicos não possuírem um núcleo com um anel fundido ligado, pertencem na mesma ao grupo dos β -lactâmicos (63).

Existem vários mecanismos de resistência antimicrobiana aos antibióticos β -lactâmicos. O mecanismo mais comum e mais importante é a expressão de β -lactamases. Com base na sua capacidade para hidrolisar um pequeno número ou uma variedade de β -lactâmicos, as enzimas podem ser subdivididas em β -lactamases de espectro estreito, moderado, amplo ou alargado. As ESBL são capazes de fornecer resistência às penicilinas e cefalosporinas e não são inibidas por inibidores como o ácido clavulânico ou tazobactam. As ESBL conferem resistência às penicilinas, cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª geração e aztreonam mas não aos carbapenemos e são inibidas pelos inibidores das β -lactamases (63).

1.2.8 – Objetivos

1.2.8.1 - Objetivo Geral

O objetivo primário do presente trabalho consiste em conhecer as estirpes mais prevalentes nas ITU de utentes do laboratório Cintramédica e avaliar a evolução das resistências aos antibióticos, em dois períodos temporais distintos (2014 e 2018).

1.2.8.2 – Objetivos específicos

1. Conhecer a prevalência das estirpes envolvidas nas infeções urinárias nos utentes do laboratório Cintramédica.
2. Avaliar o comportamento das estirpes mais prevalentes face aos antibióticos testados.
3. Comparar o padrão de resistência das bactérias aos antibióticos em dois períodos temporais distintos (2014 e 2018).
4. Verificar a adequação da recomendação da Norma DGS nº015/2011 para o tratamento da cistite não complicada na mulher, em casos concretos de amostras do laboratório.

2 - Material e métodos

2.1 Caracterização da amostra em estudo

O estudo retrospectivo foi feito utilizando amostras de uroculturas realizadas no Laboratório Cintramédica. Foram estudados 6698 amostras do ano 2014 e 14963 amostras do ano 2018. Das amostras estudadas em 2014, apenas foram consideradas 1170 referentes às amostras de uroculturas positivas e das amostras de 2018, foram consideradas 4757 amostras referentes às uroculturas positivas. Das amostras positivas, em 2014, 923 são referentes aos indivíduos do sexo feminino e 247 referentes aos indivíduos do sexo masculino. Em 2018, das amostras positivas, 3742 são referentes aos indivíduos do sexo feminino e 995 são referentes aos indivíduos do sexo masculino. Da amostra em estudo, em 2014, 27 são referentes às crianças com idade entre 0 e 9 anos, 20 são referentes às crianças e adolescentes dos 10 aos 19 anos, 266 são referentes à população adulta dos 20 aos 49 anos e 857 referentes aos indivíduos com idade superior a 50 anos. Em 2018, 85 são referentes às crianças com idade entre 0 e 9 anos, 85 são referentes às crianças e adolescentes dos 10 aos 19 anos, 882 são referentes à população adulta dos 20 aos 49 anos e 3685 referentes aos indivíduos com idade superior a 50 anos.

2.2 - Colheita de urina asséptica

A recolha consiste na emissão do jato urinário diretamente para um recipiente bem limpo e seco, que deve ser esterilizado. Deve-se obter a amostra da primeira urina do dia que é mais concentrada, apesar de que também podem ser colhidas amostras a qualquer hora do dia (desde que tenham uma retenção urinária de 2 a 3 h).

2.2.1 - Homens:

- Solicitar um frasco esterilizado no laboratório ou em uma farmácia;
- Lavar as mãos com água e sabão;
- Antes de efetuar a colheita lavar a glande, com água e sabão (sem desinfetantes);
- Enxaguar com água corrente;
- Urinar em contínuo: o 1º jato para a sanita, o jato intermédio para o frasco esterilizado (acabado de abrir) e o restante, novamente para a sanita;
- Fechar imediatamente o frasco;
- A amostra deve ser entregue num prazo máximo de 2 horas no laboratório caso contrário a amostra deverá ser guardada no frigorífico no máximo 24 horas.

2.2.2 - Mulheres:

- Deverá solicitar um frasco esterilizado no laboratório ou em uma farmácia;
- Lavar as mãos com água e sabão;
- Antes de realizar a colheita lavar os genitais, com água e sabão (sem desinfetantes), de frente para trás;
- Enxaguar com água corrente;
- Afastar os grandes lábios e urinar em contínuo: o 1º jato para a sanita, o jato intermédio para o frasco esterilizado (acabado de abrir) e o restante, novamente para a sanita;

- Fechar imediatamente o frasco;
- A amostra deve ser entregue num prazo máximo de 2 horas no laboratório caso contrário a amostra deverá ser guardada no frigorífico no máximo 24 horas.

Nota: deve-se evitar a colheita de urina durante o período menstrual, pois pode alterar alguns parâmetros a serem analisadas na urina.

2.2.3 - Crianças com fralda (saco coletor):

- Solicitar sacos coletores esterilizados no laboratório;
- Lavar os genitais da criança, com água e sabão (sem desinfetantes);
- Enxaguar com água e secar, de preferência com compressa esterilizada;
- O saco esterilizado deve ser aberto imediatamente a seguir à higiene dos genitais e, no caso dos meninos, o pénis deve ser introduzido no orifício do saco e o autocolante colado à pele circundante, no caso das meninas a abertura do saco deve ser colada na metade superior do genital;
- Após o bebé urinar o saco deve ser descolado, retirado e fechado com a outra metade do adesivo;
- Se o bebé não urinar num espaço de 30 minutos, dever-se-á retirar o saco e repetir todo o processo com um novo saco (de modo a evitar contaminações), se o bebé defecar enquanto aguarda a colheita, todo o processo tem de ser reiniciado;
- A amostra deve ser entregue num prazo máximo de 2 horas no laboratório. Caso contrário deverá ser guardado no frigorífico no máximo 24 horas.

2.2.4 - Algaliados:

De preferência, a colheita deverá ser realizada aquando da substituição da algália. Nunca deve ser retirada urina do saco para exame bacteriológico.

- Retirar a conexão da algália;
- Desinfetar com álcool ou outro desinfetante alcoólico de conexões;
- Deixar correr um pouco de urina para um recipiente e rejeitar;
- Recolher diretamente da algália para o frasco esterilizado aberto no momento;
- Rolhar imediatamente o frasco esterilizado;
- A amostra deve ser entregue num prazo máximo de 2 horas no laboratório. Se não for possível, a amostra deverá ser guardada no frigorífico no máximo 24 horas.

A realização da assépsia é muito importante para o exame bacteriológico, pois se não for realizada pode causar interferência no resultado da análise. Deve-se informar o técnico do laboratório ou a quem entrega a amostra, se está a tomar algum antibiótico ou anti séptico urinário e/ou há quantos dias deixou de o fazer. Neste caso, recomenda-se a não fazer medicação durante 3 a 5 dias, antes da recolha da urina.

2.3 - Exame citológico

O exame citológico é realizado pelo equipamento Sedimax. Sedimax é um analisador de sedimentos de urina baseado em imagens de microscopia automatizada em comparação com a microscopia de contraste de fase visual. A microscopia de contraste de fase converte mudanças de fase em luz que atravessa um espécime transparente causando alterações na luminosidade da imagem, realçando, assim, as áreas onde há uma mudança de fase no campo de visão. Isto pode ajudar a detetar cilindros hialinos, glóbulos vermelhos isomórficos e dismórficos, células epiteliais escamosas, diferenciação entre acantócitos e leveduras, separação de bactérias em cocos e bacilos e cristais melhor definidos.

Mas, em caso de impossibilidade de recorrer a este equipamento, é feito o sedimento para a observação ao microscópico óptico:

- Centrifugar o tubo de urina a aproximadamente 2500 rpm durante 10 min.
- Rejeitar o sobrenadante, resuspender o sedimento em 1 ml e observar ao microscópico em câmara de contagem.
- Quantificar as células, leucócitos e eritrócitos por μl , contando 1 quadrado grande, ou seja, 9 quadrados pequenos, da câmara de sedimentos urinários.
- Referir a existência de outros elementos na urina, tais como leveduras ou parasitas.

2.4 - Exame cultural - Sementeira e isolamento

O exame cultural consiste em fazer a sementeira da urina em meios de cultura apropriados para proporcionar o crescimento bacteriano.

- Homogeneizar bem a urina, agitando o copo coletor.
- Executar a sementeira utilizando uma ansa calibrada de 1 μl ou 10 μl .
- Imergir a ansa na urina, segurando-a na vertical.
- Fazer a inoculação da placa, descarregando a ansa num traço até ao meio da placa e depois fazer estrias apertadas que se vão alargando cada vez mais até obter um bom isolamento.
- Incubar os meios de cultura em atmosfera de aerobiose, durante 24 h a aproximadamente 37 °C.

2.5 - Valorização das culturas

Após incubação 24h, efetuar a contagem do número de colónias, cuja correspondência com o número de UFC/ml é feita da seguinte forma:

Número de colónias	Ansa de 1 μl	Ansa de 10 μl
1 colónia	1000 (10^3) UFC/ml	100 (10^2) UFC/ml
10 colónias	10 000 (10^4) UFC/ml	1000 (10^3) UFC/ml
100 colónias	100 000 (10^5) UFC/ml	10 000 (10^4) UFC/ml
1000 colónias	1 000 000 (10^6) UFC/ml	100 000 (10^5) UFC/ml

Para validar os resultados deve-se ter em conta o método de colheita da urina, o tipo de utente (criança, diabético, grávida), sintomatologia, características do sedimento observados no exame citológico e exames bacteriológicos anteriores. São valorizadas as contagem $\geq 100\ 000$ e entre 10 000 e 100 000.

Em urinas colhidas por micção (jato intermédio) o crescimento de mais de uma estirpe bacteriana é sugestivo de contaminação, principalmente quando o sedimento é pobre em leucócitos. Nas urinas colhidas por punção de cateter urinário podem ser valorizados até dois microrganismos. Quanto às urinas de crianças colhidas com o saco coletor, a avaliação de resultados é feita com mais cuidado uma vez que a probabilidade de contaminação com a microbiota do períneo é elevada.

2.6 - Meios de cultura utilizados

2.6.1 - Gelose chromID® CPS® Elite (CPSE e CPS) - BioMérieux:

A gelose chromID® CPS® é um meio de isolamento, contagem e identificação bacteriana na urina. Este meio é o mais utilizado porque permite a contagem microbiana de bactérias através de métodos de incubação padronizados, identificação direta de *E. coli* e a identificação presumtiva de *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp.. A gelose chromID® CPS® é constituído por uma base muito rica de diferentes peptonas e substratos cromogénicos que permite a deteção de atividade enzimática específica, e deste modo, conseguimos fazer a identificação das bactérias através da coloração das colónias. A deteção de indol é favorecida pelo triptofano presente na gelose. A elevada concentração de agar evita a invasão por *Proteus* spp..

A identificação das bactérias, mais frequentemente isoladas nas infeções do trato urinário, baseiam-se no seguinte princípio:

- *E. coli* – coloração espontânea num tom vermelho a carmin de estirpes produtoras de β -glucoronidase (β -GUR) e/ou β -galactosidase (β -GAL).
- *Enterococcus* spp. – coloração espontânea turquesa de estirpes produtoras de β -glucosidase (β -GLU).
- *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. – coloração espontânea num tom azul a verde de estirpes produtoras de β -glucosidase (β -GLU).
- *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp. – coloração espontânea num tom castanho difuso de estirpes produtoras de desaminase.

2.6.2 - Gelose Columbia + 5% de sangue de carneiro (COS) - BioMérieux

A gelose Columbia é um meio de isolamento que se destina a facilitar o crescimento de microrganismos exigentes e para a deteção de hemólise. Adicionada a sangue de carneiro, torna-se um meio nutritivo muito rico adaptado à cultura da maioria das espécies bacterianas, independentemente do metabolismo destas. A gelose contém uma mistura de peptonas especialmente adaptada à cultura dos

microrganismos exigentes (*Streptococcus* spp., *Listeria* spp.). Devido a presença de sangue, é possível a revelação de hemólise.

2.6.3 - Gelose Mac Conkey (MCK) - BioMérieux

Este meio é um meio seletivo de isolamento e diferenciação para a detecção de enterobactérias e *E. coli* em amostras de várias origens (clínica, alimentar, farmacêutica, etc).

A gelose de Mac Conkey com cristal violeta deteta a fermentação de lactose através da alteração de cor vermelho neutro. Os microrganismos fermentadores da lactose produzem colónias cor-de-rosa a vermelho por vezes rodeadas de um halo de sais biliares. Os microrganismos que não fermentam a lactose produzem colónias que são incolores ou ligeiramente beges. A seletividade para as bactérias gram positivas é fornecida por sais biliares e cristal violeta.

2.7 - Identificação e antibiograma

Amostras com crescimento de microrganismos cuja contagem de colónias foi igual ou superior a 100.000 UFC/ml foram consideradas positivas. Após o isolamento dos microrganismos, procedeu-se à identificação bioquímica (caso não se trate de *E. coli*) dos mesmos e à realização dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos no sistema Vitek 2 Compct, a partir de uma placa em cultura pura do microrganismo isolado e utilizando as cartas adequadas.

O processo de identificação propriamente dito começa com a observação das características das colónias isoladas, como por exemplo, a cor e a forma. De seguida é essencial a realização das provas bioquímicas para a identificação do microrganismo. As provas bioquímicas servem para auxiliar o microbiologista a identificar grupos ou espécies de bactérias ou leveduras através da verificação das transformações químicas, que ocorrem num determinado substrato, pela ação das enzimas de um dado microrganismo.

2.7.1 - Coloração de Gram

A coloração de gram é o método de coloração mais importante e mais usado em microbiologia. É uma coloração diferencial, pois divide as células bacterianas em dois grandes grupos, gram positivo e gram negativo.

O método consiste no tratamento de uma amostra de uma cultura bacteriana crescida em meio sólido ou líquido, com um corante primário, o cristal violeta, seguido de tratamento com um fixador, o lugol. Tanto bactérias gram-positivas quanto gram-negativas absorvem de maneira idêntica o corante primário e o fixador, adquirindo uma coloração violeta devido à formação de um complexo cristal violeta-iodo, insolúvel, nos seus citoplasmas. Segue-se um tratamento com um solvente orgânico, o etanol-acetona. O solvente dissolve a porção lipídica das membranas externas das bactérias gram-negativas e o complexo cristal violeta-iodo é removido, descolorando as células. Por outro lado, o solvente desidrata as espessas paredes celulares das bactérias gram-positivas e provoca a contração dos poros do peptidoglicano, tornando-as impermeáveis ao complexo; o corante primário é retido e as células permanecem coradas. A retenção ou não do corante primário é, portanto, dependente das propriedades

físicas e químicas das paredes celulares bacterianas tais como espessura, densidade, porosidade e integridade. Em seguida, a amostra é tratada com um corante secundário, a fucsina básica. Ao microscópio, as células gram-positivas aparecerão coradas em violeta escuro e as gram-negativas em vermelho ou rosa escuro.

2.7.2 - Teste da catalase

A catalase é uma enzima que decompõe o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) em água e oxigénio (O_2). A prova consiste em colocar uma gota de solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 3-5% numa lâmina e, em seguida, com uma ansa, colocar uma porção da colónia a ser identificada sobre a gota. A prova é considerada positiva quando há produção de bolhas devido a produção de O_2 . A catalase é produzida por muitos microrganismos e é usualmente empregada para diferenciar *Staphylococcus* spp., que são catalase positivos de *Streptococcus* spp., catalase negativos, ou os bacilos gram positivos catalase negativos *Lactobacillus* spp. e *Erysipelothrix* spp. de *Listeria* spp. e a maioria dos *Corynebacterium* spp. catalase positivos.

2.7.3 - Teste oxidase

Este sistema enzimático está relacionado com os citocromos da cadeia respiratória de alguns microrganismos. A prova consiste em colocar uma gota do reagente incolor tetrametil p-fenilenodiamina ou dicloreto-p-fenilanodiamida, recém preparados e protegidos da luz, em um papel de filtro. Em seguida, várias colónias do microrganismo em estudo são espalhadas sobre a área do papel de filtro contendo o reagente, utilizando uma ansa. A prova é considerada positiva quando na mistura do reagente com a massa bacteriana desenvolve-se a cor púrpura em até 1 minuto. Na reação negativa não há desenvolvimento de cor púrpura. As enterobactérias são oxidase negativas e podem ser diferenciadas de outros bacilos gram negativos como *Pseudomonas* spp.. A reação inicia-se com o desenvolvimento de cor rósea, marrom e finalmente uma coloração negra na superfície das colónias é indicativa da produção de citocromo-oxidase, representando um teste positivo. O teste é negativo se não ocorrer alteração da cor ou houver o desenvolvimento de uma cor rósea pálida.

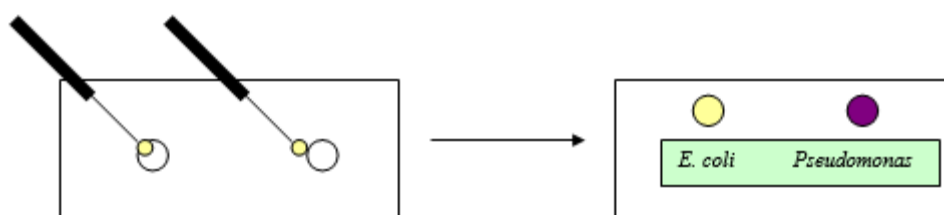


Figura 2.0.1 - Teste de oxidase.

2.7.4 - Teste da urease

A urease é uma enzima que degrada a ureia em duas moléculas de amónia e uma de anidrido carbónico. A prova consiste em transferir uma porção do crescimento bacteriano com uma ansa para o meio contendo ureia, pH neutro e um indicador de pH, o vermelho fenol. Após o crescimento a prova é revelada positiva quando a urease ataca a ureia alcalinizando o meio que toma a coloração rosa choque. Na prova negativa não há alteração da cor do meio. Os organismos do género *Proteus* spp. são urease positivos diferentemente da maioria das enterobactérias.

2.7.5 - Staph-Plus

Staph-Plus é um teste de aglutinação rápido para a detecção simultânea do fator de afinidade de fibrinogénio (fator de acumulação), proteína A e polissacarídeos capsulares de *Staphylococcus aureus*. A prova consiste em colocar uma gota de reagente de látex num círculo no cartão de aglutinação. Utilizando uma ansa, escolher entre 1 a 3 colónias suspeitas de *Staphylococcus* spp. (gram-positivos, catalase positiva) na placa de ágar. Mexer cuidadosamente as colónias na gota de látex durante 10 segundos, de forma a obter uma suspensão homogénea. Em seguida, espalhe a suspensão em toda a superfície do círculo. Rodar o cartão cuidadosamente, na horizontal de 30 segundos a 1 minuto no máximo. Uma reação positiva é indicada através de acumulações vermelhas, visíveis a olho nu. A intensidade da aglutinação e o tempo de aparecimento dependem da estirpe testada. Os agregados de partículas de látex podem apresentar diferentes tamanhos com um fundo mais ou menos turvo e de tom rosado. Uma reação negativa é indicada por uma suspensão homogénea e de aspeto leitoso, sem acumulações, após 30 segundos de agitação.

2.7.6 - Sistema Vitek 2 Compact

O Sistema Vitek 2 Compact é um equipamento destinado à identificação de bactérias e leveduras e à realização de testes de sensibilidade de bactérias com relevância clínica.

O aparelho inclui uma câmara de enchimento de cartas por vácuo, uma zona de selagem das cartas e uma zona de incubação e leitura automática de cartas, por turbidimetria e colorimetria. O *Software* fornecido com o sistema Vitek 2 Compact inclui programas de análise e gestão dos dados enviados pelo sistema de leitura do aparelho. Este *Software* inclui o chamado AES (*Advanced Expert System*), o qual cruza a informação da identificação e do antibiograma. Esta informação permite a avaliação dos valores de CMI e a identificação de alguns fenótipos de acordo com os resultados obtidos. Esta avaliação final indica se os resultados do antibiograma são consistente com a bactéria identificada.

2.7.6.1 - Cartas utilizadas no sistema Vitek 2 Compact

GN – carta de identificação para microrganismos gram negativos.

GP - carta de identificação para microrganismos gram positivos e *Gardnerella vaginalis*.

YST - carta de identificação para leveduras.

NH - carta de identificação para *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter* spp. e outros microrganismos fastidiosos.

AST-N359 – carta de antibiograma para microrganismos gram negativos isolados em urinas.

AST-P648 – carta de antibiograma para microrganismos gram positivos (*Staphylococcus* spp.).

AST-P586 – carta de antibiograma para microrganismos gram positivos (*Enterococcus* spp.).

AST-N373 - carta de antibiograma para microrganismos gram negativos não fermentadores (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., etc).

AST-ST03 - carta de antibiograma para *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* beta-hemolíticos e *Streptococcus viridans*.

2.7.6.2 - Preparação das cartas para identificação e testes de sensibilidade

- Selecione colônias isoladas de uma placa primária caso os requisitos de cultura tenham sido satisfeitos, ou faça subcultura do microrganismo a ser testado em meio de gelose apropriado (COS ou MacKonkey) e incubar adequadamente.
- Transfira, com o dispensador, 3 ml de solução salina estéril (NaCl aquoso de 0,45%, pH 5,0 – 7,2) para um tubo de ensaio de plástico (poliestireno) transparente.
- Utilizar uma ansa para transferir um número suficiente de colônias morfológicamente idênticas para o tubo com solução salina. Prepare uma suspensão de microrganismos homogênea com uma densidade equivalente a um padrão McFarland nº 0,50 a 0,63 (no caso de carta GP e GN), nº 2,70 a 3,30 (na carta NH) ou 1,80 a 2,20 (no caso da carta YST), usando o aparelho DensiCheck.
- Para realizar o teste de sensibilidade aos antibióticos do mesmo isolado, num segundo tubo contendo 3 ml de solução salina, transfira 145 µl da suspensão bacteriana (preparada anteriormente) para as cartas AST-GN ou 280 µl da suspensão bacteriana para as cartas AST-GP. O tempo de espera da suspensão não deve exceder os 30 min antes da inoculação da carta.
- Coloque o tubo da suspensão e a carta de identificação na cassete.
- Abra a porta da estação de enchimento e coloque a cassete dentro da câmara.
- Prima o botão Iniciar Enchimento para iniciar o processo de enchimento.

A interpretação das CMIs teve como base as *expert rules* (AES) que incorporam normas Eucast (Europeias), CLSI (Americanas) e fenótipo das estirpes, como demonstrado na tabela 2.1.

As regras especializadas do EUCAST foram projetadas para auxiliar microbiologistas clínicos na interpretação dos resultados dos testes de suscetibilidade antimicrobiana. O principal objetivo dessas regras tem sido modificar a interpretação clínica após a aplicação dos critérios de ponto de interrupção clínico. Na maioria dos casos, as interpretações clínicas suscetíveis ou intermediárias são modificadas para resistentes, devido à demonstração da presença de um mecanismo de resistência que tem implicações clínicas. Essas modificações são suportadas por evidências clínicas e/ou conhecimento microbiológico atuais.

Tabela 2.1 - Critérios de interpretação dos resultados do teste de suscetibilidade aos antibióticos de acordo com o relatório das concentrações críticas do AES. Versão da base de dados: 08.01 – 18/Mar/2019.

Microrganismos / Antibióticos	Critérios de interpretação	
	S	R
<i>Escherichia coli</i>		
Ampicilina	≤8	>8
Amoxicilina/Ácido	≤8	>8
clavulânico	≤8	>16
Cefalotina	≤8	>8
Cefuroxima	≤8	>16
Cefoxitina	≤1	>2
Cefotaxima	≤1	>4
Ceftazidima	≤32	>32
Fosfomicina	≤64	>64
Nitrofurantoína	≤40	>80
Trimetropim/sulfametoxazol	≤0,25	>0,5
Ciprofloxacina	≤2	>4
Gentamicina	≤1	>1
Cefixima	≤1	>4
Cefepima	≤2	>4
Tobramicina		
<i>Enterococcus</i>		
Ampicilina	≤4	>8
Amoxicilina/Ácido	≤4	>8
clavulânico	≤8	>16
Cefalotina	≤64	>64
Nitrofurantoína	≤10	>20
Trimetropim / sulfametoxazol		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Ampicilina	≤8	>8
Amoxicilina/Ácido	≤8	>8
clavulânico	≤8	>16
Cefalotina	≤8	>8
Cefuroxima	≤8	>16
Cefoxitina	≤1	>2
Cefotaxima	≤1	>4
Ceftazidima	≤32	>32
Fosfomicina	≤32	>128
Nitrofurantoína	≤40	>80
Trimetropim/sulfametoxazol	≤0,25	>0,5
Ciprofloxacina	≤2	>4
Gentamicina	≤1	>4
Cefepima	≤2	>4
Tobramicina		
<i>Proteus mirabilis</i>		

Ampicilina	≤ 8	> 8
Amoxicilina/Ácido	≤ 8	> 8
clavulânico	≤ 8	> 16
Cefalotina	≤ 8	> 8
Cefuroxima	≤ 8	> 16
Cefoxitina	≤ 1	> 2
Cefotaxima	≤ 1	> 4
Ceftazidima	≤ 32	> 32
Fosfomicina	≤ 32	> 128
Nitrofurantoína	≤ 40	> 80
Trimetropim/sulfametoxazol	$\leq 0,25$	$> 0,5$
Ciprofloxacina	≤ 2	> 4
Gentamicina	≤ 1	> 4
Cefepima	≤ 2	> 4
Tobramicina		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Ceftazidima	≤ 8	> 8
Ciprofloxacina	$\leq 0,5$	$> 0,5$
Gentamicina	≤ 4	> 4
Piperaciclina/Tazobactam	≤ 16	> 16
Norfloxacina	≤ 4	> 8
Cefepima	≤ 8	> 8
Tobramicina	≤ 4	> 4

S – suscetível, R – resistente

3 - Resultados

3.1 – Caracterização do estudo

O presente estudo foi feito utilizando dados de amostras de uroculturas realizadas no ano de 2014 e 2018 no laboratório da Cintramédica. Das amostras inicialmente estudadas, apenas foram consideradas as amostras das uroculturas positivas. No caso do ano 2014 foram estudadas 6698 amostras mas apenas foram consideradas 1170 amostras que apresentavam uroculturas positivas as quais correspondem a 17,5% do total da amostra estudada. Em 2018 foram estudadas 14963 amostras sendo que só foram consideradas 4757 amostras que apresentavam uroculturas positivas e que correspondem a 31,8% da amostra estudada (Figura 3.1).

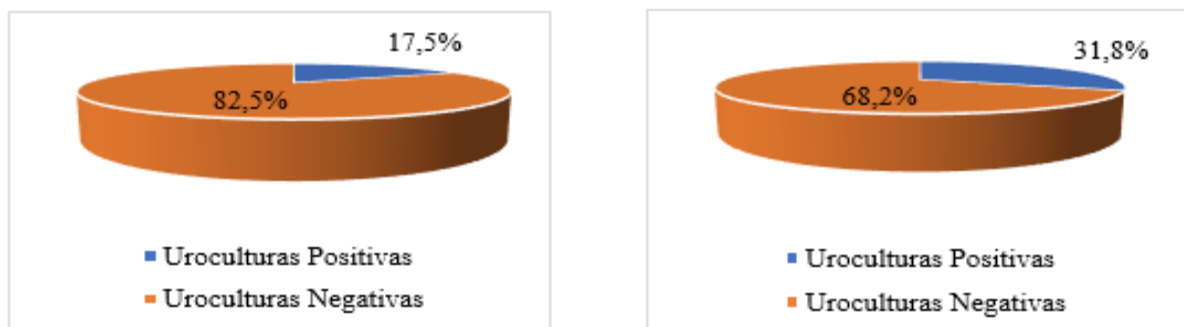


Figura 3.1 – Frequência de uroculturas realizadas no laboratório da Cintramédica em 2014 (esquerda) e 2018 (direita).

3.2 – Relevância epidemiológica

Foi feita a distribuição das uroculturas positivas para ver onde existia maior incidência. Em 2014, das 1170 uroculturas positivas, 923 são referentes a indivíduos do sexo feminino que correspondem a 78,9% e 247 são referentes a indivíduos do sexo masculino que correspondem a 21,1%. Em 2018, das 4757 uroculturas positivas, 3747 são referentes aos indivíduos do sexo feminino que correspondem a 78,8% e 1010 são referentes aos indivíduos do sexo masculino que correspondem a 21,2% (Figura 3.2).

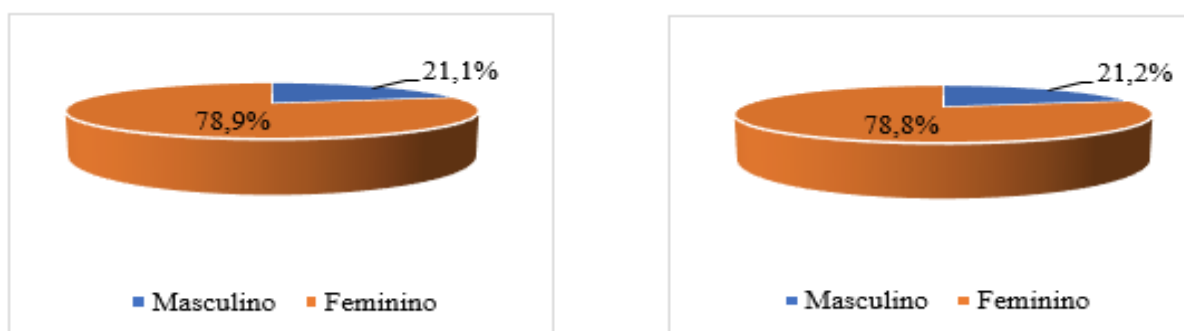


Figura 3.2 – Distribuição dos pacientes do laboratório da Cintramédica com urocultura positiva, por gênero, em 2014 (esquerda) e 2018 (direita).

Relativamente a faixa etária, em 2014, 2% da uroculturas positivas são referentes às crianças com idade entre 0 e 9 anos, 2% são referentes às crianças e adolescentes dos 10 aos 19 anos, 5% são

referentes à jovens adultos dos 20 aos 29 anos, 27% são referentes à população adulta dos 30 aos 59 anos e 64% referentes aos indivíduos com idade superior a 60 anos. Em 2018, 2% da uroculturas positivas são referentes às crianças com idade entre 0 e 9 anos, 2% são referentes às crianças e adolescentes dos 10 aos 19 anos, 5% são referentes à jovens adultos dos 20 aos 29 anos, 23% são referentes à população adulta dos 30 aos 59 anos e 70% referentes aos indivíduos com idade superior a 60 anos (Tabela 3.1). Verificou-se que há um aumento da frequência das infecções urinárias com a idade (Figura 3.3).

Tabela 3.1 – Prevalência das infecções urinárias por faixa etária em 2014 e 2018.

Faixa Etária	Valor Absoluto	Valor Relativo	Valor Absoluto	Valor Relativo
	2014		2018	
0 - 9	27	2%	85	2%
10 - 19	20	2%	83	2%
20 - 29	60	5%	233	5%
30 - 39	83	7%	268	6%
40 - 49	123	11%	366	8%
50 - 59	107	9%	435	9%
60 - 69	137	12%	605	13%
70 - 79	225	19%	940	20%
80 - 89	283	24%	1168	25%
90 - 99	105	9%	554	12%
Total	1170		4737	

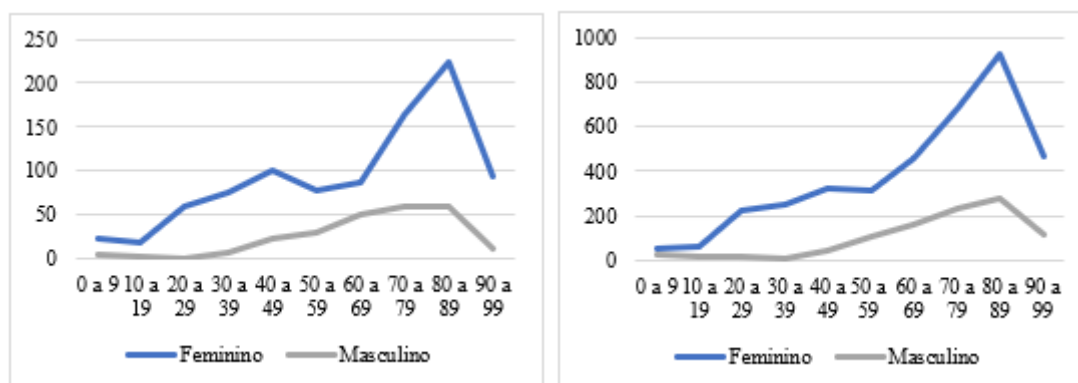


Figura 3.3 – Prevalência das infecções urinárias por faixa etária e por sexo em 2014 (esquerda) e 2018 (direita).

3.3 – Frequência dos microrganismos isolados

O agente etiológico mais frequente foi *E. coli*, seguida de *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus* (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 - Frequência dos microrganismos isolados em 2014 e 2018.

Microrganismo	Valor absoluto	Valor relativo	Valor absoluto	Valor relativo
	2014		2018	
<i>Escherichia coli</i>	726	60,9%	2753	57,9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	116	9,7%	620	13,0%
<i>Proteus mirabilis</i>	70	5,9%	369	7,8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	55	4,6%	179	3,8%
<i>Enterococcus faecalis</i>	51	4,3%	210	4,4%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	31	2,6%	50	1,1%
Outros microrganismos	144	12,1%	586	12,3%

3.4 – Níveis de resistência dos antibióticos

3.4.1 - Perfil de resistência de *Escherichia coli*

Analisando o perfil de resistência de *E. coli*, em 2014, nota-se que apresenta maior taxa de sensibilidade para fosfomicina e nitrofurantoína. Também apresentou uma alta taxa de sensibilidade para cefotaxima, gentamicina, ceftazidima e ceftazidima. Apresentou menor taxa de sensibilidade à ampicilina e à cefalotina (Figura 3.4).

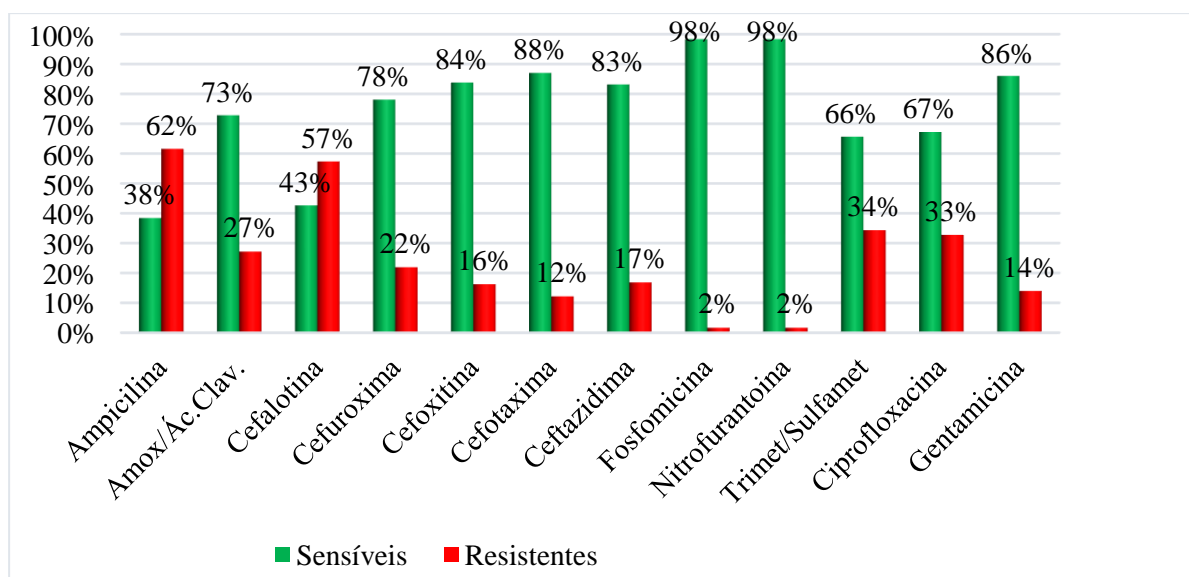


Figura 3.4 - Perfil de resistência de *E. coli* em 2014.

Em 2018, *E. coli* apresenta uma maior taxa de sensibilidade para nitrofurantoína, fosfomicina, cefoxitina, gentamicina, cefepima, ceftazidima, tobramicina, cefotaxima e cefixima. Apresentou uma maior taxa de resistência à ampicilina e amoxicilina/ácido clavulânico (Figura 3.5).

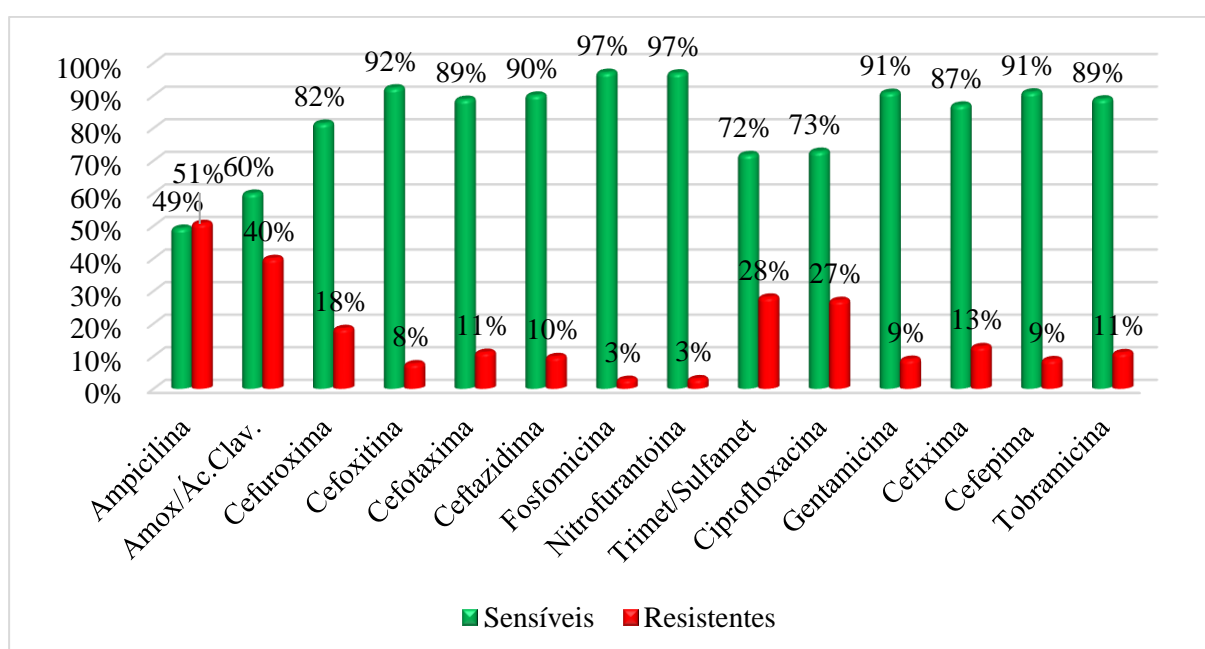


Figura 3.5 - Perfil de resistência de *E. coli* em 2018.

Da análise do perfil de resistência aos antibióticos, nota-se que, houve uma diminuição das resistências aos antibióticos. Pode-se observar que existe maior taxa de resistência à ampicilina, seguida do TMP-SMX e depois à ciprofloxacina. Verificou-se um aumento da taxa de resistência à

amoxicilina/ácido clávanico. Apresentou uma menor taxa de resistência para a nitrofurantoína, fosfomicina, cefoxitina, ceftazidima, gentamicina e cefotaxima (Figura 3.6).

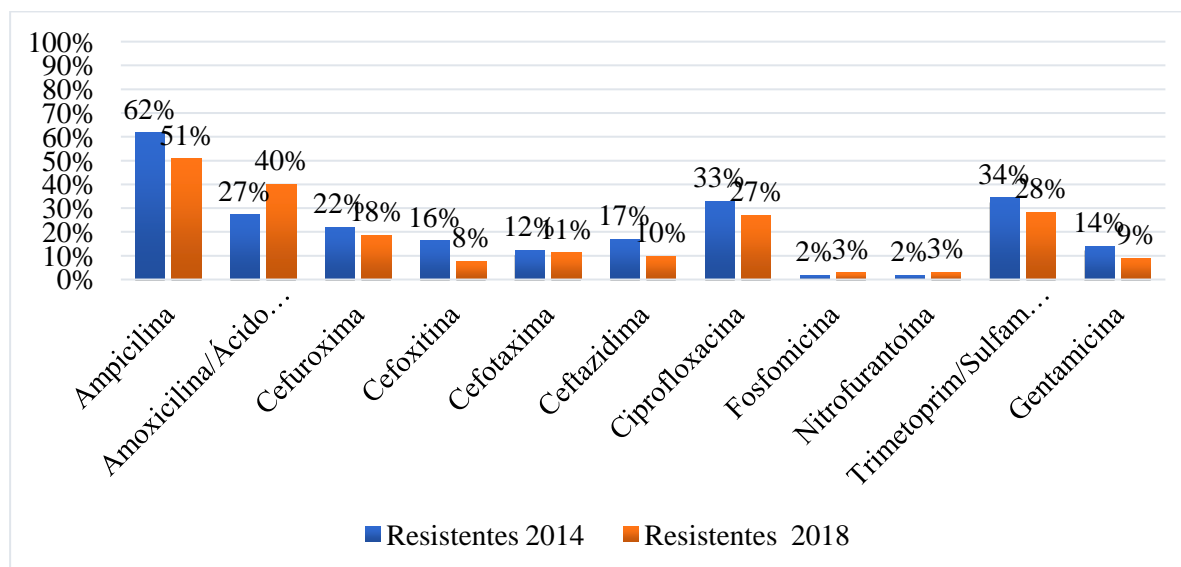


Figura 3.6 – Evolução das resistências de *E. coli* em 2014 e 2018.

3.4.2 – Perfil de resistência de *Klebsiella pneumoniae*

Segundo o perfil de resistência de *K. pneumoniae*, em 2014, apresentou maior taxa de sensibilidade para gentamicina, cefotaxima, cefoxitina e ceftazidima, e maior taxa de resistência à nitrofurantoína e ampicilina (Figura 3.7).

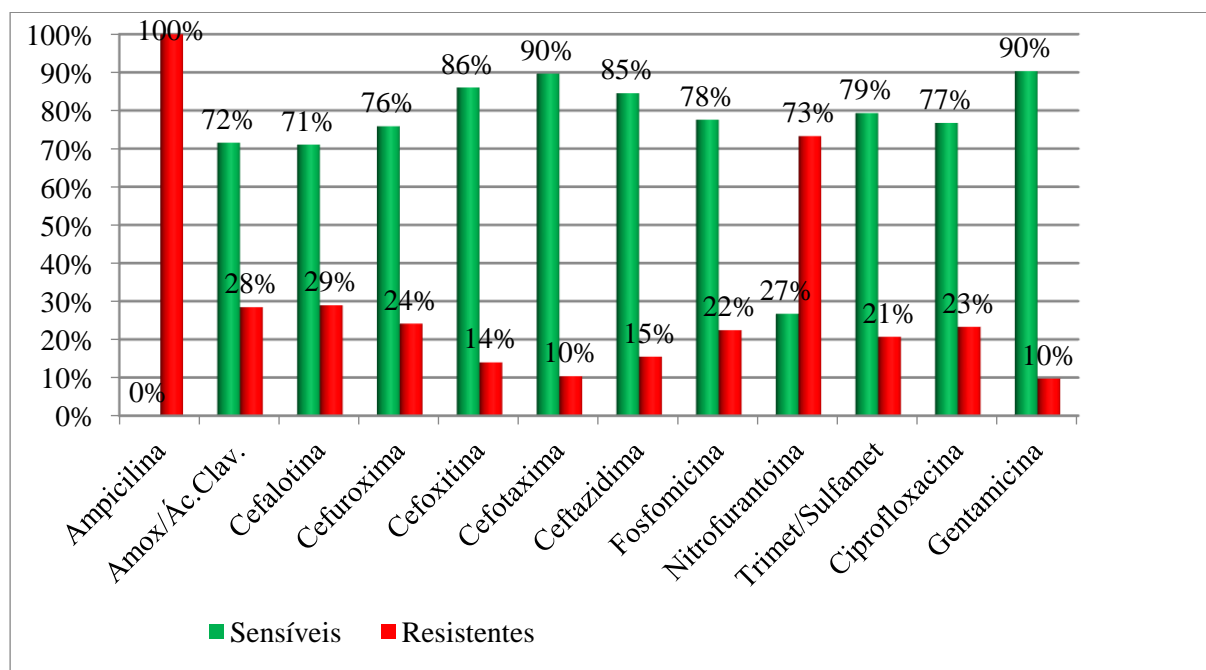


Figura 3.7 - Perfil de resistência de *K. pneumoniae* em 2014.

Em 2018, *K. pneumoniae* apresenta uma maior taxa de sensibilidade para cefepima, gentamicina, cefotaxima e ceftazidima, e maior taxa de resistência à amoxicilina/ácido clavulânico e nitrofurantoína (Figura 3.8).

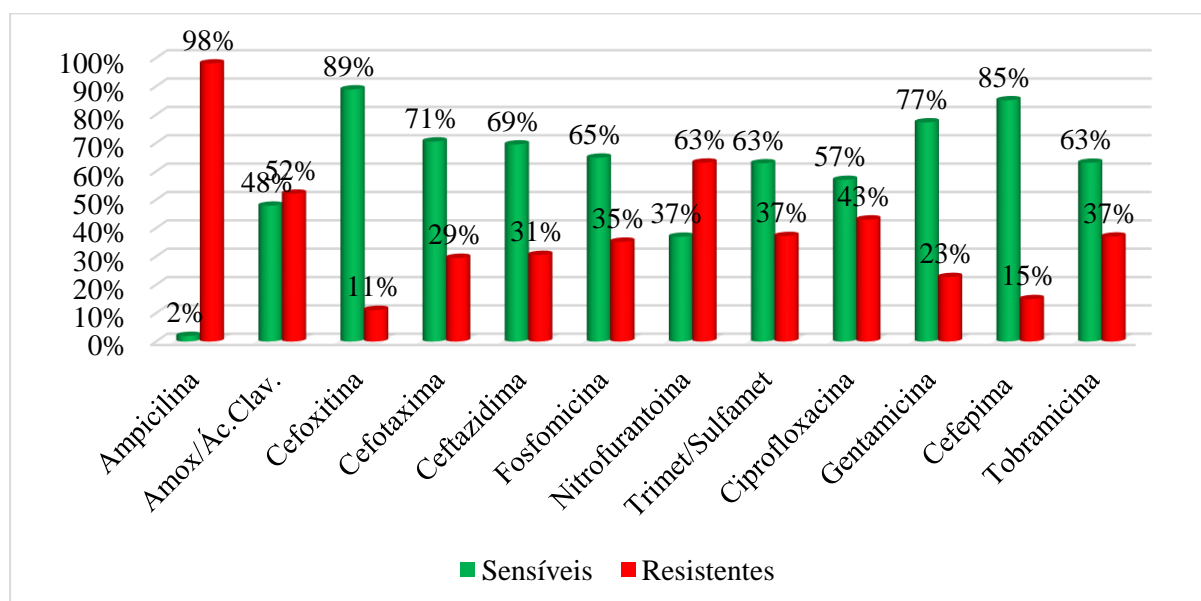


Figura 3.8- Perfil de resistência de *K. pneumoniae* em 2018.

Analisando o perfil de resistência aos antibióticos de *K. pneumoniae*, verificou-se que, houve um aumento da taxa das resistências dos antibióticos. Apenas houve uma diminuição da taxa de resistência para a nitrofurantoína, ampicilina e cefoxitina (Figura 3.9).

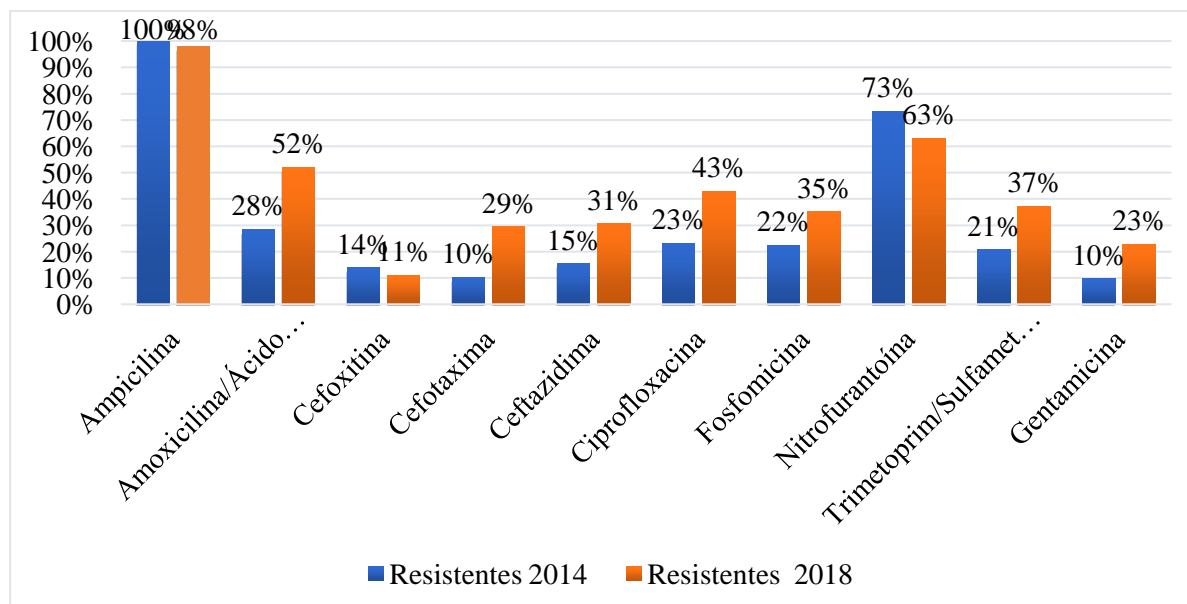


Figura 3.9 – Evolução das resistências de *K. pneumoniae* em 2014 e 2018.

3.4.3 - Perfil de resistência de *Proteus mirabilis*

Em relação a *Proteus mirabilis*, em 2014, apresenta uma maior taxa de sensibilidade para cefuroxima, gentamicina, fosfomicina, cefotaxima, ceftazidima, cefalotina, amoxicilina/ácido clavulânico e cefoxitina. Apresentou uma maior taxa de resistência para a ampicilina e a ciprofloxacina, sendo que possui uma resistência intrínseca para a nitrofurantoina (Figura 3.10).

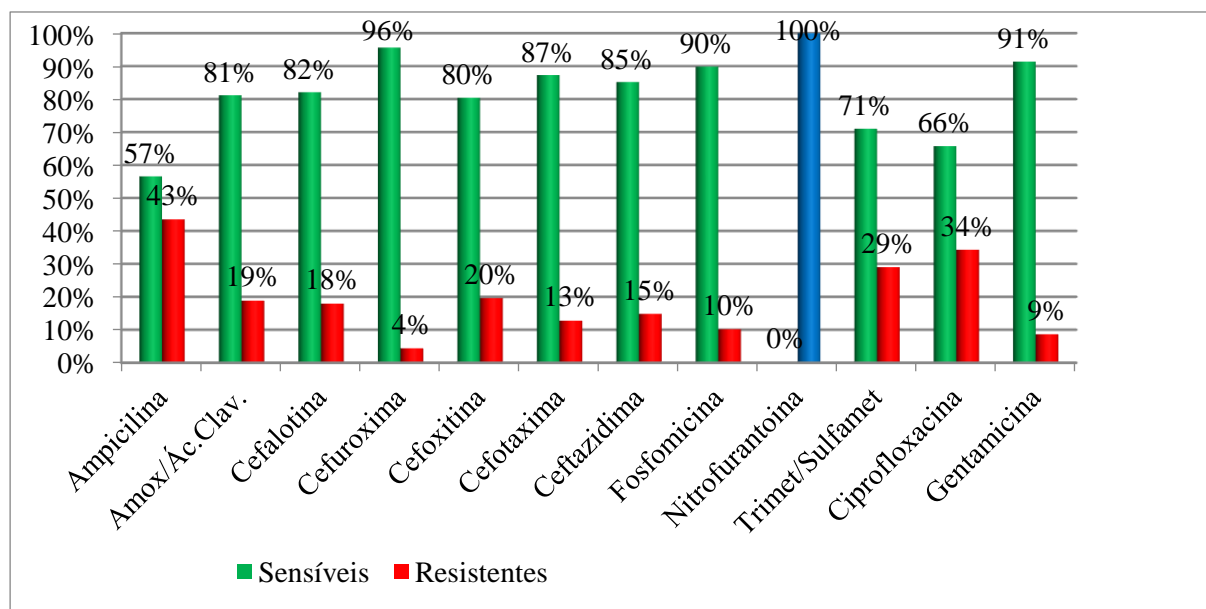


Figura 3.10 - Perfil de resistência de *Proteus mirabilis* em 2014.

Em 2018, *Proteus mirabilis* apresenta uma maior taxa de sensibilidade para ceftazidima, cefepima, cefotaxima, cefuroxima, tobramicina, cefoxitina, gentamicina e amoxicilina/ácido clavulânico. Apresentou uma maior taxa de resistência para ampicilina, ciprofloxacina e trimetropin/sulfametrazol (Figura 3.11).

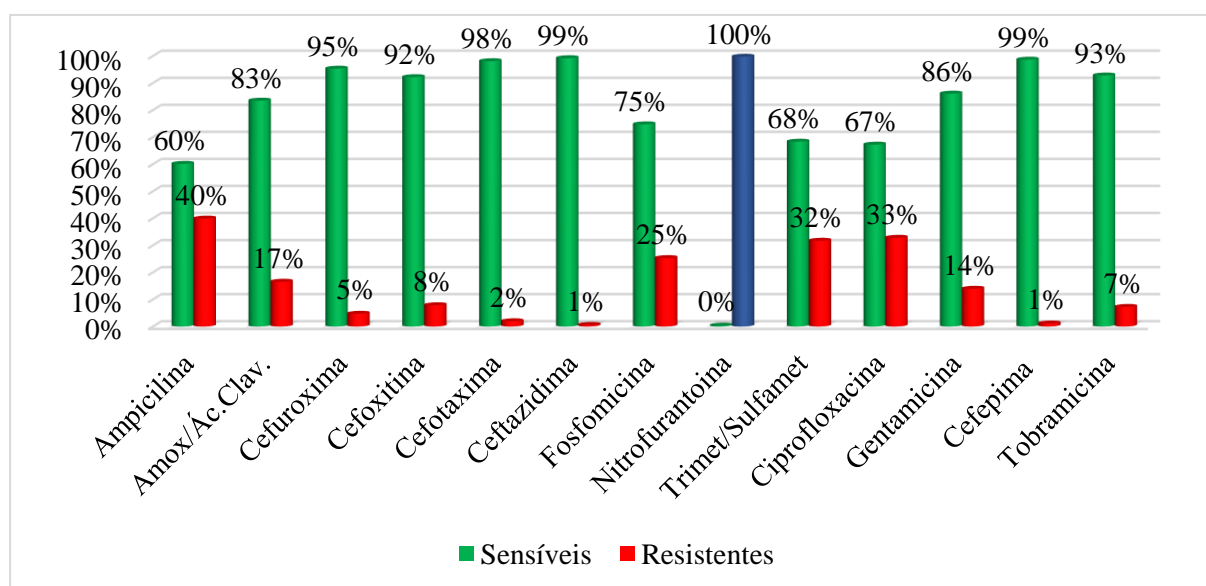


Figura 3.11 - Perfil de resistência de *Proteus mirabilis* em 2018.

Relativamente ao perfil de resistência de *Proteus mirabilis*, nota-se que houve uma diminuição da taxa de resistência para ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefoxitina, cefotaxima e ceftazidima, e um aumento das taxas de resistência para fosfomicina, trimetopim/sulfametaxazol e gentamicina. Apresentou uma menor taxa de resistência à cefuroxima (Figura 3.12).

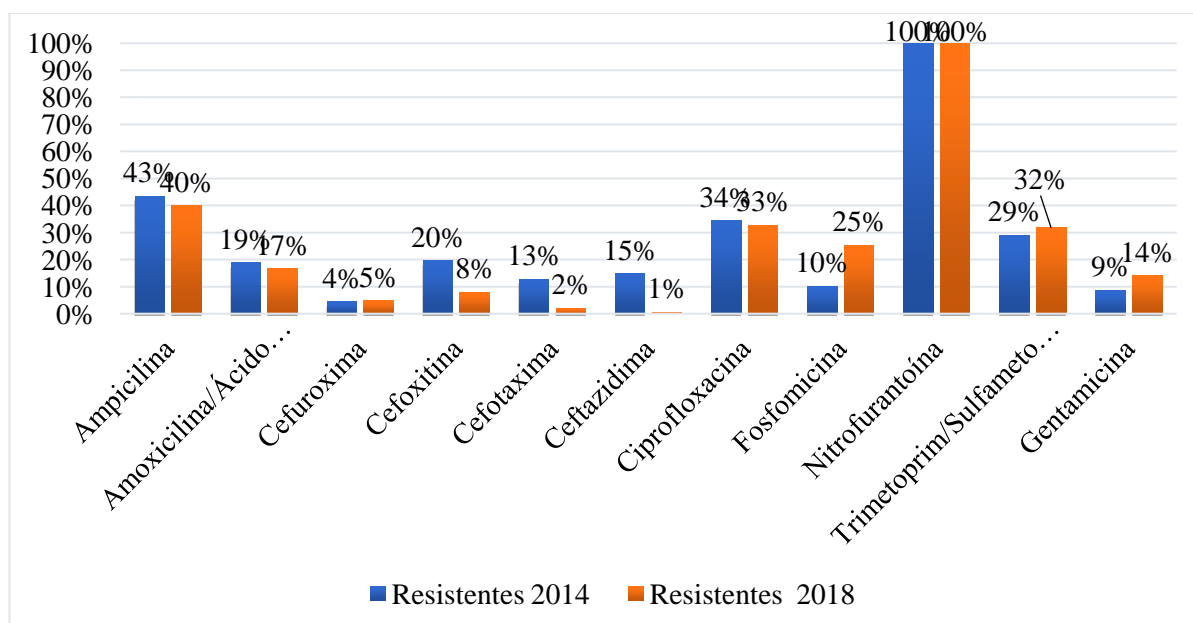


Figura 3.12– Evolução das resistências de *Proteus mirabilis* em 2014 e 2018.

3.4.4 – Perfil de resistência de *Pseudomonas aeruginosa*

Relativamente ao perfil de resistência de *Pseudomonas aeruginosa*, em 2014, apresenta uma maior taxa de sensibilidade para ceftazidima e gentamicina, e apresentou uma maior taxa de resistência para a ciprofloxacina (Figura 3.13).

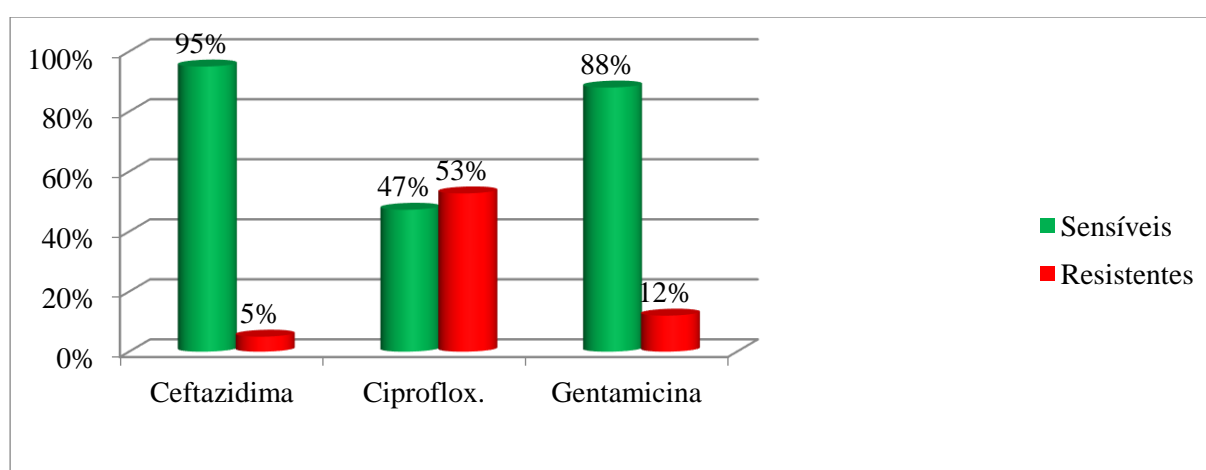


Figura 3.13- Perfil de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* em 2014.

Em 2018, *Pseudomonas aeruginosa* apresenta um perfil de resistência diferente. Há uma maior taxa de sensibilidade para tobramicina, gentamicina, ceftazidima e cefepima, e uma maior taxa de resistência para norfloxacina e ciprofloxacina (Figura 3.14).

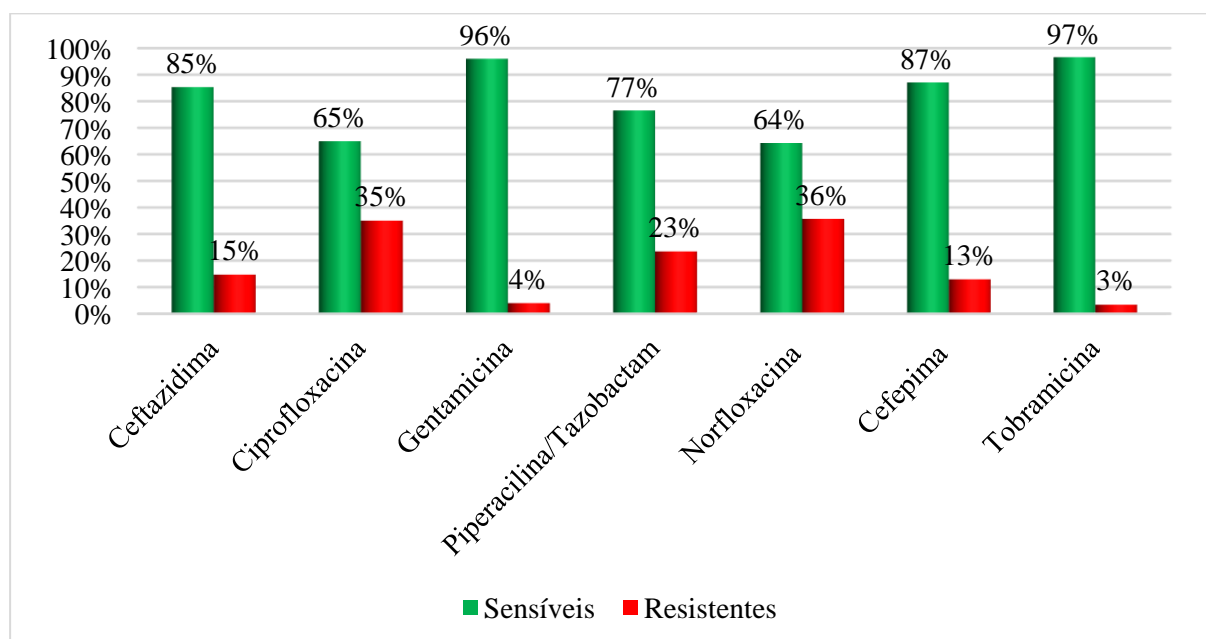


Figura 3.14 - Perfil de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* em 2018.

Pseudomonas aeruginosa apresenta um ligeiro aumento de resistência para a ceftazidima e uma ligeira diminuição de resistência para ciprofloxacina e gentamicina (Figura 3.15).

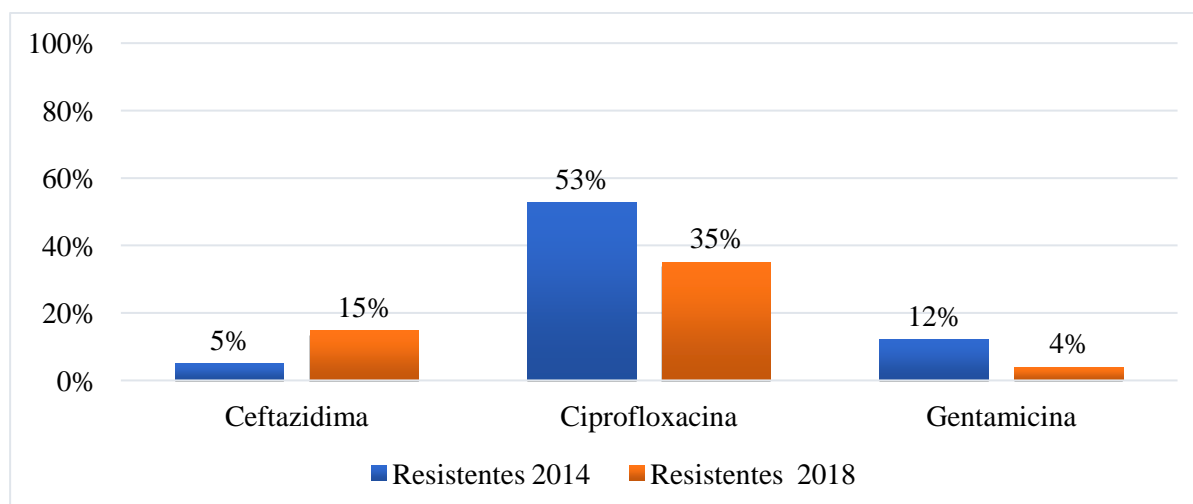


Figura 3.15 - Evolução das resistências de *Pseudomonas aeruginosa* 2014 e 2018.

3.4.5 – Perfil de resistência de *Enterococcus faecalis*

Em 2014, o perfil de resistência de *Enterococcus faecalis* mostra uma taxa de sensibilidade de 100% para ampicilina e nitrofurantoína. *Enterococcus faecalis* apresentou uma maior taxa de resistência para Trimetropim/sulfametaxazol (Figura 3.16).

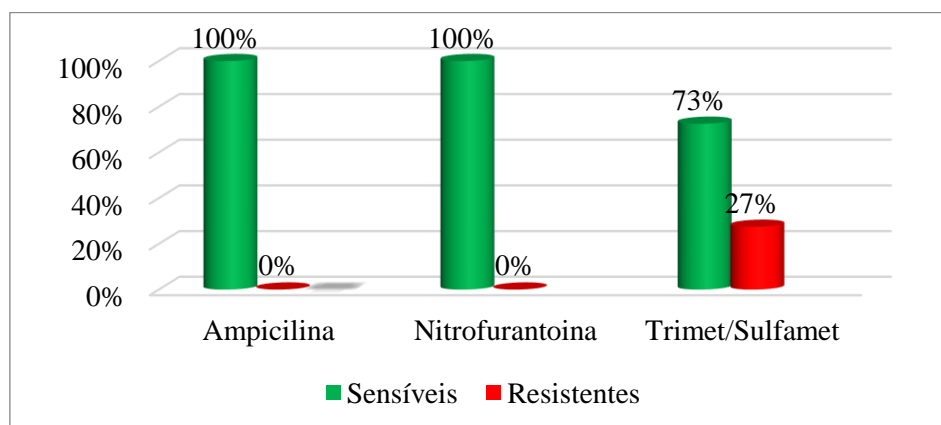


Figura 3.16 - Perfil de resistência de *Enterococcus faecalis* em 2014.

Em 2018, o perfil de resistência de *Enterococcus faecalis* mostra uma taxa de sensibilidade de 100% para ampicilina e 99% para nitrofurantoína. *Enterococcus faecalis* apresentou uma maior taxa de resistência para Trimetropim/sulfametaxazol (Figura 3.17).

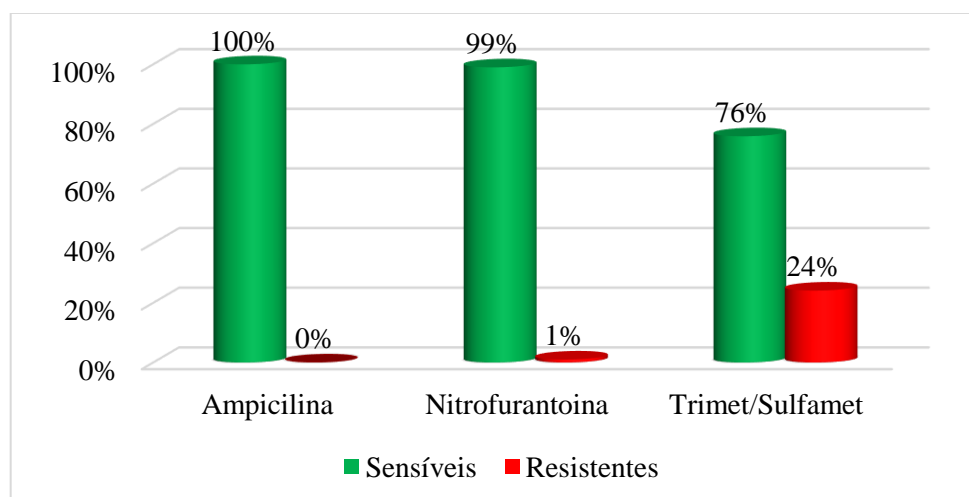


Figura 3.17 - Perfil de resistência de *Enterococcus faecalis* em 2018.

Enterococcus faecalis apresenta uma ligeira tendência em aumentar a resistência para nitrofurantoína (0% em 2014 e 1% em 2018) e em diminuir a resistência para trimetropim/sulfametoxazol (27% em 2014 e 24% em 2018) (Figura 3.18).

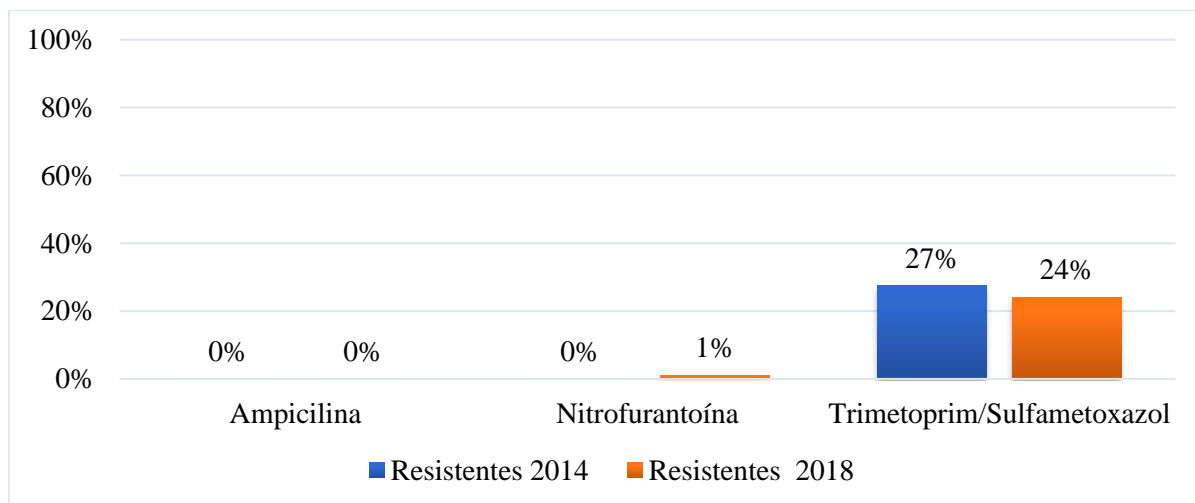


Figura 3.18 – Evolução das resistências de *Enterococcus faecalis* em 2014 e 2018.

4 - Discussão

A literatura mostra que a infecção do trato urinário é uma das principais patologias que afeta o ser humano, constituindo assim uma das causas que mais leva os utentes a procurarem atendimento médico (5; 92). A importância da utilização e monitoramento do padrão de sensibilidade/resistência dos antibióticos frente aos microrganismos cresce diante das falhas no tratamento que, na maioria das vezes, é empírico. No entanto, a orientação de uma nova conduta terapêutica favorece o sucesso na terapia. O crescente aumento de bactérias resistentes a vários antimicrobianos representa um enorme desafio aos profissionais da área da saúde no tratamento das infecções, necessitando, portanto, de revisões e análises periódicas (93).

Assim, o objetivo do presente estudo é de identificar as estirpes mais prevalentes nas ITU de utentes atendidos no laboratório Cintramédica nos anos 2014 e 2018, bem como avaliar a evolução das resistências aos antibióticos em dois períodos distintos.

As uroculturas representam uma das análises mais solicitadas na área da microbiologia clínica para o diagnóstico das ITUs (5; 92). Assim, inicialmente foi avaliada a prevalência de ITUs no laboratório Cintramédica, através da análise de uroculturas realizadas durante o período estudado. A prevalência de uroculturas positivas do presente estudo foi de 17,5% em 2014 e 31,8% em 2018. Estes dados são concordantes com os estudos feitos por Assis *et al.* (2018) (94) nos quais também detetaram um elevado número de uroculturas positivas (19% e 28,9% respetivamente).

Vários estudos apontam que as mulheres são mais propensas às infecções urinárias como é o caso do estudo feito por Costa *et al.* (2010) (95) que demonstrou uma prevalência de ITU nos indivíduos do sexo feminino, apresentando uma percentagem de 85,2%. Na mesma linha, o estudo conduzido por Bail *et al.* (2006) (92) mostrou que as mulheres correspondem a 70% dos casos, um valor consideravelmente alto. Resultados semelhantes foram verificados no presente estudo, sendo que da população total, 78,9% em 2014 e 78,8% em 2018 são indivíduos do sexo feminino. Este fato é explicado tendo em conta as diferenças anatómicas entre os dois sexos que facilitam a ITU nas mulheres, tais como a proximidade da uretra feminina com o ânus e o comprimento curto da uretra feminina quando comparado com a uretra masculina, o que facilita a contaminação fecal mais facilmente (4). Nos homens, foi verificado que as ITUs são menos frequentes devido, não só pelas diferenças anatómicas já citadas, mas também pela ação antibacteriana do líquido prostático (96).

A frequência das infecções urinárias aumenta com a idade (92). Até aos 15 anos de idade, a ITU está relacionada com anomalias congénitas, anatómicas e funcionais, principalmente em neonatos do género masculino. Dos 16 aos 35 anos a grande maioria das ITUs surge no género feminino sob a forma de cistites de repetição. A partir dos 35 anos, o cateterismo uretral, a atividade sexual, cirurgias ginecológicas e as disfunções miccionais causadas por prolapsos ginecológicos e/ou incontinência, são os principais fatores de risco responsáveis pelo aumento na incidência de ITU nesta faixa etária (97). Os indivíduos, a partir dos 60 anos, constituem a classe mais afetada por infecções urinárias e isso deve-se ao estado imunológico deficiente nos idosos que propicia e favorece a instalação e desenvolvimento de doenças e infeções (27; 95). Nos homens a taxa de ITU é superior em idades mais avançadas devido provavelmente à existência de doenças prostáticas comuns nestas idades, ao estreitamento uretral e outras anormalidades anatómicas. Nas mulheres, a menopausa, alterações anátomo-funcionais da bexiga e o acúmulo de infeções recorrentes, acabam por aumentar a incidência de ITU numa idade mais avançada (96). Neste estudo pôde-se constatar que há um aumento gradual da frequência das infeções urinárias à medida que aumenta a idade, tendo uma maior prevalência a partir dos 60 anos.

Os resultados do estudo feito por Passasouro *et al.* (2014), mostram que o agente etiológico mais frequente foi *E. coli* (65,9%), seguida de *K. pneumoniae* (12%), *Proteus mirabilis* (7%), *Enterococcus faecalis* (4,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,7%) e, por último, *S. saprophyticus* (2%) (98) sendo estes resultados concordantes com os obtidos no presente estudo.

Contrariamente, o estudo feito por Assis *et al.* (2018), mostra que a *E. coli* é a mais frequente (83,6%), seguida por *Proteus* spp. (8,4%), *Staphylococcus* spp. (6,2%), *Kebsiella* spp. (1,3%) e *Enterobacter* spp. (0,4%) (20). O estudo feito por Costa *et al.* (2010), também é contraditório, mostrando uma maior frequência para *E. coli* (48,2%), seguida de *Proteus mirabilis* (11%), *K. pneumoniae* (9,9%), *S. saprophyticus* (5,5%), *Enterococcus* spp. (5,3%) e *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%) (95).

A discrepância da frequência dos microrganismos pode ser justificada pelo fato destes estudos serem feitos em locais diferentes e pelo fato de existirem vários fatores que podem influenciar a sua frequência. Não obstante, convém ressaltar que tanto os resultados do presente estudo quanto aqueles reportados pela literatura mostram-se unânimes quanto à espécie mais frequente, *E. coli*.

E. coli foi o principal agente uropatogénico isolado. Isto pode ser justificado pelo fato deste microrganismo, além de colonizar o trato gastrointestinal, possuir características estruturais e capacidade de invasão do uroepitélio que lhe permitem ascender e permanecer no trato urinário, diferenciando-se de outras enterobactérias que são encontradas em número muito inferior (34).

K. pneumoniae é um patógeno primário e pacientes com infecção causada pela mesma apresentam algumas predisposições tais como idade avançada, diabetes ou alcoolismo (48).

Proteus spp. são causas comuns de ITUs, ocasionalmente em hospedeiros normais e muito comumente naqueles com cateteres de demora ou anormalidades anatômicas ou funcionais do trato urinário (99).

Pseudomonas aeruginosa é o terceiro patógeno mais comum associado a ITUs associadas a cateteres adquiridos em hospitais. *Pseudomonas aeruginosa* tem uma propensão inata de aderir às superfícies de cateteres e formar biofilmes, levando a uma maior incidência de ITUs em pacientes com cateterismo vesical de demora (100).

Enterococcus spp. raramente causam ITU em crianças saudáveis, mas são responsáveis por aproximadamente 15% dos casos de ITU associada a hospitais em crianças e adultos (101).

Para a escolha dos antibióticos leva-se em consideração a eficácia clínica frente a um determinado grupo de bactérias, a prevalência de resistência local e os custos. Esta seleção tem sido útil no controlo de infecção, tanto comunitária como hospitalar. Por outro lado, estudos não recomendam a utilização de um determinado fármaco na terapia empírica quando a sua taxa de resistência local for superior a 20% (102). Nesse aspeto o perfil de suscetibilidade local é muito importante.

A crescente prevalência de infecções causadas por bactérias resistentes a antibióticos dificulta o tratamento empírico das ITUs. Um dos fatores importantes que contribuem para o aumento das taxas de resistência pode ser o uso excessivo de antibióticos. A cultura de urina e os testes de suscetibilidade a antimicrobianos são essenciais para utentes com ITU com fatores de risco para resistência. O uso prévio de ciprofloxacina, nitrofurantoína e fosfomicina devem ser avaliados como terapias alternativas à fluoroquinolona (103).

Portanto, o uso racional de antibióticos, respeitando dose e tempo de tratamento, e o conhecimento dos agentes mais frequentes e dos respectivos perfis de sensibilidade na comunidade são mandatórios, visto a necessidade de se evitar falhas terapêuticas e seleção de microrganismos resistentes (104).

No estudo de Hoyos *et al.* (2012) o perfil de resistência de *E. coli*, considerando os maiores índices, foi de 85,7% para cefalotina, 76,6% para ampicilina, 53,8% para sulfametoxazol-trimetoprim, 50% para ampicilina associada ao sulbactam e o menor índice/taxa foi de 5% para nitrofurantoína (105). Estes resultados vão ao encontro do que se verificou no presente estudo sendo que *E. coli* apresenta maiores índices de resistência para ampicilina (62% em 2014 e 51% em 2018), seguida da cefalotina (57% em 2014), do trimetoprim/sulfametaxozal (34% em 2014 e 28% em 2018) e a ciprofloxacina (32% em 2014 e 24% em 2018). Também se verificou menor índice para nitrofurantoína e fosfomicina (3%).

No estudo de Machado-Alba e Murillo-Muñoz (2012), o perfil de resistência de *E. coli* foi de 54,7% para ampicilina, 50% para amoxicilina, 43,8% para trimetoprim/sulfametoxazol e 45,8% para cefalotina. Entretanto, o mesmo microrganismo apresentou 100% de sensibilidade para amoxicilina-clavulânico, 94,8% para nitrofurantoína, 86,3% para ceftriaxona, e 71% para ciprofloxacina (106). Os resultados da sensibilidade da amoxicilina-clavulânico e da ciprofloxacina não vão de encontro aos resultados obtidos no presente estudo.

No estudo feito por Addazio *et al.* (2015), *E. coli* apresentou valores de sensibilidade semelhantes, tendo 88,9% de sensibilidade para gentamicina, 93,7% para nitrofurantoína, 65,3% para ciprofloxacina, 61,1% para trimetoprim/sulfametazol, 47,2% para cefalotina e 41% para ampicilina (58).

Da análise do perfil de resistência aos antibióticos, nota-se que houve uma diminuição das resistências aos antibióticos na espécie mais prevalente, *E. coli*. A amoxicilina-ácido clavulânico foi o antibiótico que apresentou um aumento da taxa de resistência (27% em 2014 e 40% em 2018). No estudo feito por Rodrigues e Barroso (2011), *E. coli* apenas diminui a sua sensibilidade à gentamicina (100% em 2002 para 93,9% em 2007), à pefloxacina (90,6% em 2002 para 87,9% em 2007) e ao trimetoprim (81,3% em 2002 para 75,8% em 2007). Aumentou a sua sensibilidade a sete antibióticos (amoxicilina, ampicilina, cefalotina, ácido nalidíxico, netilmicina, ticarcilina e tobramicina) (4). Estes valores são contraditórios aos encontrados no presente estudo.

Segundo o guia multidisciplinar reconhecido pela Associação Portuguesa da Urologia, o padrão de resistência das estirpes de *E. coli* que causam infecções urinárias não complicadas pode variar amplamente entre regiões geográficas de um mesmo país ou de países diferentes, pelo que é inadequado dar recomendações generalizadas. Além do mais, no nosso país as taxas de resistências são com frequência superiores às de outros países nórdicos e da comunidade europeia. Também se deve ter em conta que os dados procedentes de antibiogramas podem sobrestimar as resistências entre patogénicos que causam infecções urinárias e podem confundir os clínicos sobre a prevalência das resistências a nível local (107).

A ampicilina mostrou os piores resultados de suscetibilidade, com uma taxa de resistência de 62% em 2014 e 51% em 2018, indicando que este antibiótico deve ser utilizado somente frente ao resultado do antibiograma. Resultados semelhantes foram observados nos estudos conduzidos por Bail *et al.* em 2006 e Addazio *et al.* (2015) em que a ampicilina apresentou uma taxa de resistência de 54,3% e 57,6%, respetivamente (58; 92). Essa resistência relaciona-se à produção de enzimas (β -lactamases e β -lactamases de amplo espectro), que atuam sobre a estrutura das penicilinas, inativando-

as, característica que constitui um mecanismo de defesa desses agentes. *E. coli*, assim como outras bactérias, são produtoras de β -lactamases, enzimas que rompem os anéis β -lactâmicos, inativando as penicilinas (108).

Neste estudo, *E. coli* apresenta alta taxa de resistência à ampicilina e ao TMP-SMX. O padrão de resistência observado de *E. coli* à ampicilina e ao TMP-SMX está de acordo com as conclusões de estudos anteriores realizados em diferentes províncias da Arábia Saudita (109). Outro estudo realizado nos EUA mostrou que a resistência a múltiplos antibióticos (MDR) em *E. coli* exibia 97,8% de resistência à ampicilina, 92,8% ao trimetoprim-sulfametoxazol e 38,8% à ciprofloxacina (110). No Reino Unido, altas taxas de resistência à ampicilina (55%) e TMP-SMX (40%) foram também observadas (111). Esses resultados sugerem a prevalência de resistência à ampicilina e TMP-SMX entre isolados do trato urinário e são consistentes com os resultados do presente estudo.

O guia de terapia antimicrobiana Sanford 2005 (112) registra que a resistência de *E. coli* ao TMP-STX é alta (15%-20%) e está correlacionada com falha no tratamento. A recomendação é que em áreas onde a resistência local é menor que 20%, a terapêutica com TMP-SMX seja indicada, porém, em áreas onde a resistência local é maior que 20%, deve-se utilizar a fluoroquinolona (113).

E. coli mostrou a maior sensibilidade à nitrofurantoína no presente estudo (98% em 2014 e 97% em 2018), que está de acordo com os estudos anteriores na Arábia Saudita (114) e em outros países (115). Esses dados reforçam as recomendações feitas em estudos anteriores, nos quais a nitrofurantoína pode ser mais eficaz que o trimetoprim-sulfametoxazol ou a amoxicilina-ácido clavulânico no tratamento empírico das ITUs causadas por *E. coli* (116). No entanto, apesar da nitrofurantoína poder ser considerada como um tratamento empírico de primeira escolha para a infecção urinária não complicada, pela alta sensibilidade de *E. coli*. (superior a 96%), os médicos são geralmente reticentes a prescrevê-la devido à sua toxicidade e ao seu difícil cumprimento terapêutico (4 vezes por dia durante 7 dias) (107).

E. coli também apresentou alta taxa de suscetibilidade para a fosfomicina (98% em 2014 e 97% em 2018). No estudo feito por Tunturk *et al.*, concluíram que a fosfomicina trometamina oral pode ser o tratamento de escolha em ITUs relacionadas a enterobactérias produtoras de ESBL, causadas especialmente por *E. coli* (117). Para além da alta sensibilidade que mantém em Portugal (99,1%), a sua administração em dose única, permite obter níveis de antibióticos efetivos durante três dias, favorecendo o cumprimento terapêutico, evitando abandonos e, portanto, o surgimento de recidivas e seleção de estirpes resistentes (107).

Os β -lactâmicos, incluindo a amoxicilina/ácido clavulânico e as cefalosporinas orais (cefixima, cefuroxima) apresentam desvantagens relativamente aos seus análogos porque precisam de mais dias de tratamento para conseguir as mesmas taxas de erradicação e podem apresentar mais efeitos secundários e maior frequência de recidivas. Além disso, a cefuroxima e a cefixima não são tratamentos empíricos de primeira escolha nas infecções urinárias, visto que se utilizam amplamente para outro tipo de infecções (107).

Relativamente a *K. pneumoniae*, no estudo de Costa *et al.* (2010), este apresentou 100% de resistência para cefalotina, ampicilina, amoxicilina-ácido clavulânico, cefuroxima e ceftazidima, 86% para nitrofurantoína, 80% para ampicilina com sulbactam, 66% para cefepima, 50% para ceftriaxona e aztreonam e 40% para piperacilina e tazobactam (95). Entre as bactérias gram-negativas, a produção de β -lactamases é a principal forma de resistência bacteriana aos antimicrobianos β -lactâmicos. β -

lactamases são enzimas que promovem a degradação do anel β -lactâmico, inativando o antimicrobiano e impedindo que ele apresente atividade contra as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana. Sendo *K. pneumoniae* uma produtora de β -lactamase, essa enzima confere resistência a todos os agentes β -lactâmicos como cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e, inclusive, a carbapenêmicos (118).

No entanto, os resultados obtidos por Costa *et al.* (2010) (95) são contraditórios com o presente estudo, sendo que apenas a ampicilina apresenta uma taxa de resistência de 100%, seguida da nitrofurantoína (73% em 2014 e 63% em 2018).

Como referido anteriormente e citado pelo guia multidisciplinar reconhecido pela Associação Portuguesa da Urologia, o padrão de resistência das estirpes que causam infecções urinárias não complicadas pode variar amplamente entre regiões geográficas de um mesmo país ou de países diferentes. Também se deve ter em conta que os dados procedentes de antibiogramas podem sobrestimar as resistências entre patogênicos que causam infecções urinárias e podem confundir os clínicos sobre a prevalência das resistências a nível local (107).

A análise da evolução das resistências permitiu também verificar que a maioria dos antibióticos testados para *K. pneumoniae* apresentaram um perfil de resistência com tendência de crescimento com o passar dos anos. Este fato também foi verificado no estudo realizado por Oliveira *et al.* (2011) (119).

A cefoxitina apresenta uma menor taxa de resistência (14% em 2014 e 11% em 2018) e pode-se notar que houve uma diminuição na taxa de resistência. A estabilidade na resistência da cefoxitina deve-se ao fato desta não ser rotineiramente utilizada na prática clínica para o tratamento de infecções por *Klebsiella* spp. (119).

A nitrofurantoína foi o antibiótico ao qual *K. pneumoniae* apresentou maior taxa de resistência, no entanto também pode-se notar uma diminuição da taxa de resistência com o passar do tempo (73% em 2014 e 63% em 2018). Também no estudo feito por Hsin-Yi Liu *et al.* os isolados de *K. pneumoniae* foram relatados como associados a aumento da resistência à nitrofurantoína (120). Embora a resistência de *K. pneumoniae* a nitrofurantoína seja relativamente alta, o mecanismo de resistência não é bem compreendido. Os resultados do estudo feito por Xu *et al.* no âmbito de investigar o mecanismo de resistência da nitrofurantoína, demonstram que as bombas de efluxo AcrAB e OqxAB contribuem para a resistência de *K. pneumoniae* para a nitrofurantoína (121).

Estudos apontam para um aumento de resistência à ciprofloxacina por *Klebsiella pneumoniae* (122) o que também foi verificado no presente estudo. Este aumento deve-se provavelmente pelo uso excessivo desse fármaco no tratamento das infecções urinárias (92).

Em relação a *Proteus mirabilis*, Costa *et al.* (2010) demonstraram que, este microrganismo apresentou um grau de resistência baixo para ciprofloxacina (8,2%) (95). No entanto, no presente estudo *Proteus mirabilis* apresentou um elevado grau de resistência à ciprofloxacina (34% em 2014 e 33% em 2018) contradizendo os resultados obtidos por Costa *et al.* No mesmo estudo, *Proteus mirabilis*, apresentou 100% de resistência para nitrofurantoína, 28,5% para ampicilina, 25% para trimetoprim/sulfametoxazol (95). Valores semelhantes foram verificados no presente estudo.

Segundo o estudo de Passasouro *et al.* (2014), *Proteus mirabilis* apresenta uma percentagem de sensibilidade elevada à amoxicilina-ácido clavulânico (87,7%) e à cefuroxima (87,2%) (98). No presente estudo também apresentaram uma elevada taxa de sensibilidade para estes antibióticos.

Da análise da evolução das resistências de *Proteus mirabilis*, nota-se que houve uma diminuição da taxa de resistência para a maioria dos antibióticos testados exceto para fosfomicina, TMP-SMX e gentamicina que apresentaram um aumento das taxas de resistência. Por ter uma resistência intrínseca a nitrofurantoína, *Proteus mirabilis*, possui uma resistência de 100%.

Proteus mirabilis é geralmente mais suscetível a antibióticos exceto às tetraciclina, mas 10% a 20% das estirpes de *Proteus mirabilis* são resistentes à primeira geração de cefalosporinas e a ampicilina. Pacientes sem complicações podem ser tratados em ambulatório com uma quinolona oral por 3 dias ou TMP/SMX por 3 dias. Para os utentes hospitalizados, a terapia é parenteral e consiste em ceftriaxona, quinolona, gentamicina (mais ampicilina) ou aztreonam até passar a febre. Em seguida, uma quinolona oral, cefalosporina ou TMP/SMX durante 14 dias para completar o tratamento e evitar resistências. ITUs não complicadas em mulheres podem ser tratadas ambulatorialmente com quinolona oral por 3 dias ou TMP/SMX por 3 dias (123).

No estudo de Passasouro *et al.* (2014), *Pseudomonas aeruginosa* apresenta 86,5% de sensibilidade à gentamicina e 57,1% à ciprofloxacina (98). No presente estudo, *Pseudomonas aeruginosa* também apresentou uma taxa de sensibilidade elevada à gentamicina (88% em 2014 e 96% em 2018) e à ciprofloxacina (47% em 2014 e 65% em 2018).

Pseudomonas aeruginosa é frequentemente resistente a muitos antibióticos comumente usados (46). A título de exemplificação, esta bactéria é tipicamente resistente ao trimetoprim e moderadamente suscetível a sulfonamidas. Embora possa parecer suscetível *in vitro* ao TMP-SMX, deve ser considerada resistente (56). Convém ressaltar que, embora muitas estirpes sejam suscetíveis à gentamicina, tobramicina, colistina e amicacina, outros antibióticos resistentes se desenvolveram, tornando essencial o teste de sensibilidade. A combinação de gentamicina e carbenicilina é frequentemente usada no tratamento de infecções graves por *Pseudomonas* spp., especialmente em utentes com leucopenia (46).

Warren (2011), recomenda que o tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* deve ser orientado conforme a sensibilidade de cada isolado e monitorado frequentemente, uma vez que pode ser resistente a vários antibióticos. Há possibilidade de linhagens resistentes emergirem durante a terapia. O tratamento de escolha é uma penicilina antipseudomonal, por exemplo, ticarcilina ou piperacilina, com um aminoglicosídeo, por exemplo, gentamicina ou amicacina (48).

Em relação a *Enterococcus faecalis*, o estudo de Passasouro *et al.* (2014) mostrou um decréscimo da taxa de sensibilidade em relação ao presente estudo, sendo que este microrganismo apresenta 96% de sensibilidade à nitrofurantoína e 79,3% à ampicilina (98).

Enterococcus faecalis apresenta resistência a ceftazidima, aminoglicosídeos e eritromicina. Todos os *Enterococcus* spp. são considerados resistentes às cefalosporinas, mas a resistência à ampicilina mediada por alterações PBP5 é cada vez mais reconhecida. Essas alterações levam à diminuição da afinidade por beta-lactâmicos, incluindo todas as penicilinas e carbapenêmicos (56).

O estudo feito por Elias e Ribeiro (2015) afirma que da classe dos aminoglicosídeos, o microrganismo encontrado mais resistente foi *Pseudomonas aeruginosa*, sendo que apresentou uma maior resistência a gentamicina (60%) em relação à amicacina (20%) (124). No presente estudo, da classe de aminoglicosídeos, os microrganismos encontrados mais resistentes, em 2014, foram *Pseudomonas aeruginosa* e *E. coli* que apresentaram uma taxa de resistência de 12%, e em 2018 foi a *K. pneumoniae* apresentando uma taxa de resistência de 23%.

Quanto à ampicilina, os microrganismos que mostraram maior taxa de resistência foram *K. pneumoniae* (100%), *Pseudomonas aeruginosa* (100%), seguidos de *E. coli* (71%) e *Proteus mirabilis* (41%) (124). No presente estudo, *K. pneumoniae*, *E. coli* e *Proteus mirabilis* também apresentaram maior resistência para a ampicilina

Nas cefalosporinas, o microrganismo que apresentou maior resistência a essa classe de beta-lactâmicos foi *Pseudomonas aeruginosa* sendo a cefalotina, cefoxitina e cefuroxima com uma taxa de resistência de 100% (124). No presente estudo, em 2014, o microrganismo que apresentou maior taxa de resistência para a cefalosporina de primeira geração, cefalotina, foi *E. coli*, seguida de *K. pneumoniae* e *Proteus mirabilis* com uma taxa de resistência de 57%, 29% e 18% respectivamente. Os microrganismos que apresentaram maior taxa de resistência para a cefuroxima, uma cefalosporina de segunda geração, foram *K. pneumoniae* (24%) e *E. coli* (22%). *Proteus mirabilis* apresentou uma taxa de resistência muito baixa para a cefuroxima (4% em 2014 e 5% em 2018). *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Proteus mirabilis* apresentaram uma diminuição das taxas de resistência para outra cefalosporina de segunda geração, cefoxitina (16%, 14% e 20% em 2014 e 8%, 11% e 8% em 2018, respectivamente).

Estudos anteriores mostram que os microrganismos que apresentaram maior taxa de resistência à nitrofurantoína foram *Pseudomonas aeruginosa* (100%), *Proteus mirabilis* (100%) e *K. pneumoniae* (89%) (124). No presente estudo o microrganismo que apresentou maior resistência a nitrofurantoína foi *Proteus mirabilis* (100% em 2014 e 2018) e *K. pneumoniae* (73% em 2014 e 63% em 2018). A nitrofurantoína apresenta boa eficácia para *E. coli* (98% em 2014 e 97% em 2018) e *Enterococcus faecalis* (100% em 2014 e 99% em 2018). O facto de necessitar de tratamento prolongado, pelo menos sete dias, quatro vezes ao dia, associado à sua toxicidade, recomenda ponderação para uso na comunidade.

No estudo de Costa *et al.* (2010), verifica-se uma alta incidência de resistência dos diversos tipos de microrganismos isolados às quinolonas. Particularmente com relação a *E. coli*, o índice de resistência foi de 21,32% à ciprofloxacina (95). No presente estudo o microrganismo que apresentou maior taxa de resistência para ciprofloxacina foi *Pseudomonas aeruginosa* (53% em 2014 e 35% em 2018), seguida de *Proteus mirabilis* (34% em 2014 e 33% em 2018), *E. coli* (33% em 2014 e 27% em 2018) e *K. pneumoniae* (23% em 2014 e 43% em 2018).

De acordo com o Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, recomenda-se que a utilização de quinolonas deve ser reservada aos casos com contraindicação ou intolerância reconhecida aos restantes antibióticos, uma vez que têm eficácia menor que outras opções terapêuticas, não sendo por isso utilizada como terapêutica empírica. Tanto na pielonefrite, como na cistite, estes antibióticos promovem frequentemente a seleção de bactérias corresponsáveis a diferentes antimicrobianos, não sendo por isso recomendadas. As taxas de resistência às quinolonas de agentes patogénicos frequentes são muito elevadas em Portugal (cerca de 30%) (15).

O Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde ainda recomenda que a nitrofurantoína deve ser utilizada com precaução em doentes idosos. E ressalta ainda que, quando existe recidiva após tratamento, deve ser utilizado empiricamente um antibiótico de um grupo diferente do utilizado anteriormente, devendo depois a terapêutica ser modificada de acordo com a suscetibilidade do agente isolado (15).

Considerando a frequência da infeção urinária e a grande diferença no perfil de suscetibilidade das bactérias nos diversos locais onde foram estudadas, torna-se necessário o conhecimento da

prevalência e do padrão de resistência antimicrobiana local. Devemos, com isso, incentivar que os laboratórios forneçam um registo bacteriológico preciso de isolados urinários e dos seus respetivos antibiogramas para servirem como guia no tratamento empírico de infeções do trato urinário, além de contribuírem no controlo da resistência bacteriana.

Este estudo permitiu conhecer os agentes etiológicos mais frequentes e os padrões de sensibilidade aos antibióticos das ITU na área geográfica do laboratório Cintramédica. As diferenças encontradas entre os dados dos dois períodos temporais, sobretudo no que diz respeito às taxas de resistência aos antibióticos, prende-se com diferenças populacionais. Quanto à adequação da recomendação da Norma DGS nº 015/2011 para tratamento de cistite não complicada na mulher, conclui-se que os antibióticos recomendados continuam a ser uma boa opção terapêutica. Contudo, em cerca de 30% dos casos há risco de insucesso terapêutico, pelo que a urocultura após o tratamento empírico continua a ser um procedimento importante.

Referências bibliográficas

1. **Netter, Frank H.** *Atlas de Anatomia Humana 2ed.* s.l. Porto Alegre: Artmed, 2000.
2. **Seeley R., Stephens T. e Tate P.** *Anatomia e fisiologia, sexta edição.* 2011, McGraw-Hill companies, inc.
3. **Carvalho V. et al.** *Infecções do trato urinário (ITU) de cães e gatos: etiologia e resistência aos antimicrobianos.* Pesq. Vet. Bras., Rio de Janeiro, Jan. 2014, Vol. v. 34, n. 1, p. 62-70 Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2014000100011&lng=en&nrm=iso>. access on 25 Feb. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014000100011>.
4. **Rodrigues F. e Barroso A.** *Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário.* Rev Port Saúde Pública, 2011, Vols. 29(2):123-131.
5. **Rodrigues V., Hänscheid T., Cristino J., Duarte A.** *Infecções urinárias na comunidade: resistência aos antibióticos e factores de virulência em estirpes de Escherichia coli.* RPDJ Maio > Agosto 2009, Artigo: Janeiro 2009, Vol. 5, > N.º 2.
6. **Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ.** *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options.* Nat Rev Microbiol., 2015 May, 13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25853778; PMCID: PMC445.
7. **Lane MC, Mobley HLT.** *Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) in the mammalian kidney.* Kidney International 2007, Vols. 72: 19-25.
8. **Talha H. Imam, MD.** *Considerações gerais sobre infecções do trato urinário (ITUs).* University of Riverside School of Medicine, Vols. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArios/infec%C3%A7%C3%B5es-do-trato-urin%C3%A1rio-itus/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-infec%C3%A7%C3%B5es-do-trato-urin%C3%A1rio-itus>.
9. **Allan Ross Ronald e Michelle J. Alfa,** *Medical Microbiology. 4th Editions. Chapter 97 Microbiology of the Genitourinary System.*
10. **Campos T., Mendes P., Maio J.** *Infecção urinária na criança.* Acta Urológica, 2006, Vols. 23;4: 19-23, Artigos de revisão.
11. **Silva A. e Oliveira E.** *Update on the approach of urinary tract infection in childhood.* Artigo de Revisão, Novembro - Dezembro 2015, Vol. DOI: 10.1016/j.jpedp.2015.09.008. Vol. 91., Núm. S1. páginas s2-s10 .
12. **Hooton TM.** *Pathogenesis of urinary tract infection: an update.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000, Vols. 46 (S1): 1-7.
13. **Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA.** *Origins and virulence mechanisms of uropathogenic Escherichia coli.* Exp Mol Pathol, 2008, Vols. 85 (1): 11-19.

14. **Nicolle, L.E., et al.** *Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults.* Clinical Infectious Diseases, 2005, Vol. 40: 643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714408>.
15. **Paiva J, Sá A, Froes F, Caldeira L, Lito L, Peixe L, Ribeirinho M.** *Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade)* Vol. Norma nº 015/2011 de 30/08/2011 DGS.
16. **EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.** <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>. [Online] [Citação: 10 de 03 de 2020.]
17. **Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R., Cai T., Bruyère F., Geerlings S.E., Köves B., Wagenlehner F.,** *EAU Guidelines on Urological Infections.* European Association of Urology, 2018.
18. **González-Chamorro F, Palacios R, Alcover J et al.** *La infección urinaria y su prevención.* Actas Urológicas Españolas, 2012, Vols. 36 (1): 48-53.
19. **Fitzgerald MP, Link CL, Litman HJ, Trivison TG, McKinlay JB.** *Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses.* Eur Urol., 2017 Aug, 52(2):407-15. Epub 2007 Mar 19.
20. **Assis T, Oliveira M, Reis L, Camera P, Silva A.** *The incidence of urinary tract infections: A documentary analysis of medical records.* Revista Brasileira de Educação e Saúde ISSN 2358-2391 Pombal, PB, Grupo Verde de Agroecologia e Abelhas, Vol. <http://www.gvaa.com.br/revista/index.php/REBES> DOI: <https://10.18378/rebes.v8i4.6115>.
21. **Kazmirczak A., Giovelli F. H. e Goulart, L. S.** *Caracterização das Infecções do Trato Urinário Diagnosticadas no Município de Guarani das Missões RS.* Rev. Bras. Anal. Clin., 2005, Vols. 37(4): 205-207.
22. **Santos C, Chaves M, Domingues L, Jacinto C.** *Infecções urinárias em pediatria: agentes e resistências na nossa comunidade.* Saúde Infantil, 2005, Vols. 27:37-44.
23. **Tyagi P, Moon CH, Janicki J, Kaufman J, Chancellor M, Yoshimura N, Chermansky C.** *Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis.* F1000Res, 2018, Vol. 7.
24. **Johnson JR, Owens K, Gajewski A et al.** *Bacterial characteristics in relation to clinical source of Escherichia coli isolates from women with acute cystitis or pyelonephritis and uninfected women.* Journal of Clinical Microbiology, 2005, Vols. 43 (12): 6064-6072.
25. **Ghouri F., Hollywood A. and Ryan k.** *Urinary tract infections and antibiotic use in pregnancy - qualitative analysis of online forum contente.* Published online 2019 Aug 13, Vols. doi: 10.1186/s12884-019-2451-z.
26. **Figueiredo A., Gomes G., Campos A.** *Urinary tract infections in pregnancy - diagnosis, treatment and prevention.* Review Article, Vols. Maternidade Dr. Alfredo da Costa - Centro Hospitalar de Lisboa Central.
27. **Nguyen HQ, Nguyen NTQ, Hughes CM, O'Neill C.** *Trends and impact of antimicrobial resistance on older inpatients with urinary tract infections (UTIs): A national retrospective observational study.* Published online 2019 Oct 3, Vol. doi: 10.1371/journal.pone.0223409.

28. **Corrêa E., Montalvão E.** *Infeções do trato urinário em geriatria*. Goiânia,, jul./ago. 2010, Vols. v. 37, n. 7/8, p. 625-635.
29. **La Vignera S. et al.** *Urogenital infections in patients with diabetes mellitus: Beyond the conventional aspects*. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019 Jan-Dec, Vol. 33: 2058738419866582. Published online 2019 Sep 5. doi: 10.1177/2058738419866582.
30. **McCarter YS, Burd EM, Hall GS and Zervus M.** *Cumitech 2C, Laboratory Diagnosis of Urinary Tract infections*. Coordinating ed., S.E.Sharp. ASM Press, Washington DC, 2009.
31. **Lindsay E. Nicolle**, *Urinary Tract Pathogens in Complicated Infection and in Elderly Individuals*. *The Journal of Infectious Diseases*, March 2001, Vols. Volume 183, Issue Supplement_1, Pages S5–S8, <https://doi.org/10.1086/318844>.
32. **Jadhav S, Hussain A, Devi S et al.** *Virulence characteristics and genetic affinities of multiple drug resistant uropathogenic Escherichia coli from a semi urban locality in India*. . Vols. *PloS ONE* 2011; 6 (3): e18063; 1-7.
33. **Chen SL, Hung CS, Pinkner JS et al.** *Positive selection identifies an in vivo role for FimH during urinary tract infection in addition to mannose binding*. . *PNAS*, 2009, Vols. 106 (52): 22439-22444.
34. **Röderova M, Halova D, Papousek I, et al.** *Characteristics of Quinolone Resistance in Escherichia coli Isolates from Humans, Animals, and the Environment in the Czech Republic*. *Frontiers in Microbiology*. 2016 ;7:2147. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02147
35. **Tiba M., Yano T. e Leite D.** *Caracterização genotípica de fatores de virulência em cepas de Escherichia coli de pacientes com cistite*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2008, 50 (5), 255-260. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652008000500001>.
36. **Stamm WE.** *Host-pathogen interactions in community-acquired urinary tract infections*. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 2006, 117: 75-84.
37. **Holden N.J., Totsika M., Mahler E., Roe A.J., Catherwood K., Lindner K., et al.** *Demonstration of regulatory cross-talk between P fimbriae and type 1 fimbriae in uropathogenic Escherichia coli*. *Microbiology*, 152 (2006), pp. 1143-1153 <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.28677-0>.
38. **Mulvey M.A.** *Adhesion and entry of uropathogenic Escherichia coli*. *Cell Microbiol.*, 4 (2002), pp. 257-271 <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2002.00193.x>.
39. **Wellens A., Garofalo C., Nguyen H., Van Gerven N., Slättegård R., Hernalsteens J.P., et al.** *Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex*. *PLoS One*, 3 (2008), pp. e2040 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0002040>.
40. **Nakano M., Yamamoto S., Terai A., Ogawa O., Makino S.I., Hayashi H., et al.** *Structural and sequence diversity of the pathogenicity island of uropathogenic Escherichia coli which encodes the USP protein*. *FEMS Microbiol Lett.*, 205 (2001), pp. 71-76].
41. **John V. Ashurst, e Adam Dawson**, *Klebsiella Pneumonia*. Bookshelf ID: NBK519004 PMID: 30085546.

42. **Yin-Ching C, Jer-Horng S, Ching-Nan L et al.** *Cloning of a gene encoding a unique hemolysin from Klebsiella pneumoniae and its potencial use as a species-specific gene probe.* Microbial Pathogenesis 2002; 33: 1-6.
43. **Rosen DA, Pinkner JS, Walker JN et al.** *Molecular Variations in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli FimH affect function and pathogenesis in the urinary tract.* Infection and Immunity 2008; 76 (7): 3346-3356.
44. **Sebghati TAS, Korhonen TK, Hornick DB et al.** *Characterization of the Type 3 Fimbrial Adhesins of Klebsiella strains.* Infection and Immunity 1998; 66 (6): 2887-2894.
45. **Ong GY, Beatson SA, Totsika M et al.** *Molecular analysis of type 3 fimbrial genes from Escherichia coli, Klebsiella and Citrobacter species.* BMC Microbiology 2010; 10: 183.
46. **Barbara H. Iglewski.** Microbiologia Médica. 4ª edição. *Capítulo 27 Pseudomonas.* s.l. : ID da estante: NBK8326 PMID: 21413324.
47. **Todar's.** *Online Textbook of Bacteriology.* [Online] [Citação: 08 de 04 de 2020]
48. **Warren L,** *Microbiologia médica e imunologia 10. ed.* s.l. Porto Alegre: AMGH, 2011.
49. <https://web.archive.org/web/20090926181605/http://www.biomedhtc.org.uk/ProteusMirabilis.htm> . [Online] [Citação: 08 de 04 de 2020]
50. **Johnson, D. E., Russell, R. G., Lockatell, C. V., Zulty, J. C., Warren, J. W., & Mobley, H. L.** *Contribution of Proteus mirabilis urease to persistence, urolithiasis, and acute pyelonephritis in a mouse model of ascending urinary tract infection.* Infection and immunity, 61(7), 2748–2754, 1993.
51. **Mobley, H. L., & Warren, J. W.** *Urease-positive bacteriuria and obstruction of long-term urinary catheters.* Journal of clinical microbiology, 1987, Vols. 25(11), 2216–2217.
52. **Burall, L. S.** *Proteus mirabilis genes that contribute to pathogenesis of urinary tract infection: identification of 25 signature-tagged mutants attenuated at least 100-fold.* Infection and immunity, , 2004, Vols. 72(5), 2922–2938. <https://doi.org/10.1128/iai.72.5.2922-2938.2004>.
53. https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Enterococcus_faecalis. [Online] [Citação: 08 de 04 de 2020.]
54. **Pinto H., Sabino F., Abranches M., Matos P., Cordinhã C., Tavares C. e Lemos M.** *Diagnóstico e Tratamento da Infecção do Trato Urinário em Idade Pediátrica Norma nº 008/2012 de 16/12/2012.*
55. **Li, Raymund e Stephen W. Leslie.** *Cistite - StatPearls.* s.l. Bookshelf ID: NBK482435 PMID: 29494042.
56. **Leclercq R. et. al.,** *EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing* . February 2013, Vols. Volume 19, Issue 2, Pages 141-160, <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x>.
57. **Mohammed Akram, Mohammed Shahid and Asad U Khan.** *Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India.* Published online, 2007 Mar 23, doi: 10.1186/1476-0711-6-4.

- 58. Addazio LB, Moraes SR.** *Microrganismos isolados de infecção do trato urinário da comunidade.* Revista Saúde. 2015 Jan./Jun, Vols. 06 (1): 11-13.
- 59. Al.Maqtari, Salwa H. Alkhyat e Maher Ali.** *Prevalence of Microorganisms isolates from Urinary Tract Infections at Some Hospitals in Sana'a City, Yemen.* ISSN: 2319-7706 Volume 3 Number 6 (2014) pp. 876-885 <http://www.ijcmas.com>.
- 60. Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H et al.** *Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2011.*
- 61. Ana C. Gales et al,** *Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998).* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. Volume 45, Issue 3, March 2000, Pages 295–303, <https://doi.org/10.1093/jac/45.3.295>.
- 62. Klingeberg A. et al,** *Antibiotic-Resistant E. coli in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection. A Prospective Cohort Study from 2015/16 (the SARHA Study) Compared With Data From the Antimicrobial Resistance Surveillance System (ARS) Dtsch Arztebl Int.* Published online 2018 Jul 23, 2018 Jul, Vols. 115(29-30): 494–500 , doi: 10.3238/arztebl.2018.0494.
- 63. VanHoek AHAM, Mevius D, Guerra B et al.** *Acquired antibiotic resistance genes: an overview.* Front.Microbio., 2011, 2:203: doi: 10.3389/fmicb.2011.00203.
- 64. Tavares, Walter.** *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico/Walter Tavares.* – 3. ed. rev. e atual. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.
- 65. Garín JAL, Santos JP, Costa MS et al.** *Evolución de la resistencia antibiótica en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad.* Rev Clin Esp , 2005, 205 (6): 259-264.
- 66. Kwan CH, Onyett H.** *Community-acquired urinary tract pathogens and their resistance patterns in hospitalized children in southeastern Ontario between 2002 and 2006. . Paediatr Child Health,* 2008, Vols. 13(9): 759-762.
- 67. Onanuga A, Mahindroo J, Singh S, Taneja N.** *Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistant Escherichia coli from urinary tract infections in Port-Harcourt, Nigeria.* Pan Afr Med J., 2019, Vol. 34:144. Published 2019 Nov 13. doi:10.11604/pamj.2019.34.144.18182.
- 68. Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ, Walker AS, McNulty CA, Robotham JV.** *Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines* BMJ. 2019; 364: 1440. Publicado em 27 de fevereiro de 2019. doi: 10.1136 / bmj.1440.
- 69. Alanazi, MQ, Alqahtani, FY e Aleanizy, FS.** *Avaliação de E. coli na infecção do trato urinário no setor de emergência do KAMC em Riyadh, Arábia Saudita: estudo retrospectivo. Análise de microbiologia clínica e antimicrobianos,* 2018, 17 (1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0255-z>.
- 70. Dong Sup Lee, Seung-Ju Lee, and Hyun-Sop Choe.** *Community-Acquired Urinary Tract Infection by Escherichia coli in the Era of Antibiotic Resistance.* Published online 2018 Sep 26, doi: 10.1155/2018/7656752.

71. Patel, S.S., Balfour, J.A. & Bryson, H.M. *Fosfomicin Tromethamine*. Drugs 53, 637–656 (1997). <https://doi.org/10.2165/00003495-199753040-00007>.
72. Brown, E. D., Vivas, E. I., Walsh, C. T., & Kolter, R. *MurA (MurZ), the enzyme that catalyzes the first committed step in peptidoglycan biosynthesis, is essential in Escherichia coli*. Journal of bacteriology, 1995, Vols. 177(14), 4194–4197. <https://doi.org/10.1128/jb.177.14.4194-4197.1995>.
73. Drugs.com. *Fosfomicin Tromethamine Monograph for Professionals*. [Online] [Citação: 10 de 04 de 2020.]
74. Golan D., Tashjian A, Armstrong E, Armstrong A. *Princípios de Farmacologia – A base fisiológica da farmacoterapia*. 2ª Ed. 2009.
75. Drugs.com. *"Fosfomicin (Monurol) Use During Pregnancy*. [Online] [Citação: 10 de 04 de 2020.]
76. Navas, J., León, J., Arroyo, M., & García Lobo, J. M. *Nucleotide sequence and intracellular location of the product of the fosfomicin resistance gene from transposon Tn2921*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1990, 34(10), 2016–2018. <https://doi.org/10.1128/aac.34.10.2016>.
77. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. *The mechanism of action of fosfomicin (phosphonomycin)* Ann. NY Acad. Sci. , 1974, Vols. 235 : 364–386. PMID:4605290 DOI:10.1111 / j.1749-6632.1974.tb43277.x.
78. Castañeda-García A., Blázquez J. and Rodríguez-Rojas A. *Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomicin Resistance Antibiotics (Basel)*. 2013 Jun, Vols. 2(2): 217–236. Published online 2013 Apr 16. doi: 10.3390/antibiotics2020217.
79. Brown D.W., Schaab M.R., Birmingham W.R., Armstrong R.N. *Evolution of the antibiotic resistance protein, FoaA, is linked to a catalytically promiscuous progenitor*. Biochemistry, 2009, Vols. 48:1847–1849. doi: 10.1021 / bi900078q.
80. McKinnell, JA, et al. *Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis*. Mayo Clinic proceedings, Jun 2011, Vols. 86 (6): 480–8. doi:10.4065/mcp.2010.0800. PMC 3104907. PMID 21576512.
81. [Online] [Citação: 10 de 04 de 2020.] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020064s021lbl.pdf.
82. U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health. [Online] [Citação: 11 de 04 de 2020.] <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a684026-es.html>.
83. Bactrim, *Bactrim DS (trimethoprim/sulfamethoxazole) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more*". [Online] [Citação: 11 de 04 de 2020.] <https://reference.medscape.com/drug/bactrim-trimethoprim-sulfamethoxazole-342543>.
84. Alaburda, J. et al. *Sulfonamidas em leite por cromatografia líquida de alta eficiência com derivação pré-coluna e detecção por fluorescência*. Pesquisa Agropecuária Brasileira, Vols. 42(11), 1587-1592. <https://doi.org/10.1590/S0100-204X2007001100010>.

- 85. Wei Q, Jiang X, Yang Z et al.** *dfrA27, a new integron-associated trimethoprim resistance gene from Escherichia coli.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2019, Vols. 63, 405–419.
- 86. Goodman e Gilman,** *As Bases Farmacológicas da Terapêutica* (12ª Ed).
- 87. Pires J.** *Graduação em Farmácia e Bioquímica.* [Online] (Uninove, 2010). [Citação: 10 de 04 de 2020.] <https://www.infoescola.com/farmacologia/quinolonas/>.
- 88. Rodrigues-Silva, C., Maniero, M. G., Peres, M. S., & Guimarães, J. R.** *Ocorrência e degradação de quinolonas por processos oxidativos avançados.* Química Nova, 37(5), 868-885. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140139>, 2014.
- 89. Oliphant CM, Green GM.** *Quinolones: a comprehensive review.* Am Fam Physician., 2002, 65(3):455–464.
- 90. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC et al.** *Plasmid-Mediated Quinolone Resistance: a Multifaceted Threat.* Clinical Microbiology Reviews, 2009, 22 (4); 664-689.
- 91. Ng, Wan-Fai e Naughton, Michael.** *Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a case report.* Journal of Medical Case Reports., 23 de julho de 2007, 1. 55 páginas. ISSN 1752-1947. PMID 17645801. doi:10.1186/1752-1947-1-55.
- 92. Bail L, Sanches C. A. e Esmerino L. A.** *Urinary tract infection: comparison between susceptibility profile and empirical therapy with antimicrobials.* RBAC, 2006, Vols. vol. 38(1): 51-56.
- 93. Pires MCS, Frota KS, Martins PO Jr, Correia AF, Cortez-Escalante JJ, Silveira CA.** *Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005.* Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 2007;40(6):643-47.
- 94. Pessoa de Assis T, Habib M, Reis L. J. M. et al.** *The incidence of urinary tract infections: A documentary analysis of medical records.* Revista Brasileira de Educação e Saúde (REBES), out-dez. 2018, <http://www.gvaa.com.br/revista/index.php/REBES>, DOI: <https://10.18378/rebes.v8i4.6115>. Rev. Bra. Edu. Saúde, v. 8, n. 4, p. 58-64.
- 95. Costa L. C., Belém L. F., Silva P. M. F., et al.** *Urinary infection in outpatients: prevalence and profile of antimicrobial resistance.* RBAC, 2010, vol. 42(3): 175-180.
- 96. Heilberg, I. P. & Schor, N.** *Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário.* Rev. Assoc. Med. Bras., 2003, Vols. 49(1): 109-116.
- 97. Costa, L. & Principe, P.** *Infecções do Trato Urinário.* Rev. Port. Clín Geral, 2005, Vols. 21: 219-225.
- 98. Passasouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopes A, Fernandes C.** *Evaluation of the Antimicrobial Susceptibility of Community-Acquired Urinary Tract Infection.* Acta Med Port, 2014 Nov-Dec, Vols. 27(6):737-742.
- 99. Donnenberg, Michael S.** *Princípios e Prática de Doenças Infecciosas de Bennett, Mandell e Douglas (Oitava Edição).* 2015.

- 100. Rahul Mittal, Sudhir Aggarwal, Saroj Sharma, Sanjay Chhibber, Kusum Harjai.** *Urinary tract infections caused by Pseudomonas aeruginosa: A minireview.* Journal of Infection and Public Health, 2009, Volume 2, Issue 3, Pages 101-111.
- 101. David B. Haslam, Joseph W. St. Geme III.** *Princípios e Prática de Doenças Infecciosas Pediátricas (Quarta Edição).* 2012.
- 102. Naber, K.G.** *Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults.* Antimicrob Chemother, 2000, Vols. v.46, p.23-27.
- 103. Hande Arslan et al.** *Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey.* 2005, Vols. 56(5):914-8, PMID: 16174685 DOI: 10.1093/jac/dki344.
- 104. Richard D.,** *Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment.* The American Journal of Medicine, 2005, 118: 75-135.
- 105. Hoyos Á, Serna L, Ortiz G, Aguirre J.** *Infección urinaria adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos: clínica, factores de riesgo, etiología, resistencia a los antibióticos y respuesta a la terapia empírica.* June 2012, 16(2): 94-103.
- 106. Machado-Alba JE, Murillo-Muñoz MM.** *Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira.* Rev. Salud Pública, 2012 Aug, Vols. 14(4): 710-719.
- 107.** *Guia de prática clínica Cistite não complicada na mulher Guia multidisciplinar reconhecido pela Associação Portuguesa de Urologia.* [Online] [Citação: 24 de 09 de 2020.] <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/Guia-cistite.pdf>.
- 108. Dias M, Santos P, Oliveira L, Martin V.** *Evaluation of antimicrobial sensitivity of Escherichia coli strains isolated from mussels.* Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas, abr.-jun. 2010, 30(2): 319-324.
- 109. Al-Otaibi FE, Bukhari EE.** *Clinical and laboratory profiles of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in a tertiary care center in central Saudi Arabia.* Saudi Med J., 2013, Vols. 34(2):171–6.
- 110. Karlowsky JA, et al.** *Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from female outpatients in the United States.* Antimicrob Agents Chemother, 2002, Vols. 46(8):2540–5.
- 111. Bean DC, Krahe D, Wareham DW.** *Antimicrobial resistance in community and nosocomial Escherichia coli urinary tract isolates, London 2005–2006.* Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2008, Vol. 7:13.
- 112. Sanford JP.,** *The Sanford guide to antimicrobial therapy. 35th edition. Digital electronic version 5.0, 2005.* s.l.: Digital electronic version 5.0, 2005.
- 113. Richard D.,** *Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment.* The American Journal of Medicine, 2005, Vols. 118: 75-135.

114. **Al-Tawfiq JA, Anani AA.** *Antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens causing urinary tract infections in a Saudi Arabian hospital.* Chemotherapy, 2009, Vols. 55(2):127–31.
115. **Sahm DF, et al.** *Multidrug-resistant urinary tract isolates of Escherichia coli: prevalence and patient demographics in the United States in 2000.* Antimicrob Agents Chemother, 2001, Vols. 45(5):1402–6.
116. **Gupta K, Scholes D, Stamm WE.** *Aumento da prevalência de resistência antimicrobiana entre os uropatógenos, causando cistite não complicada aguda em mulheres.* JAMA, 1999, Vols. 281 (8): 736–8.
117. **Tumturk A, Tonyali S , Tezer Tekce AY , Isikay L , Cime H.** *Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae- related urinary tract infections.* J Infect Dev Ctries, 2019 Jan 31, Vols. 13(1):73-76. doi: 10.3855/jidc.10658.
118. **Seibert G, Hörner R, Meneghetti B, Righi R , Dal Forno N, Salla A.** *Nosocomial infections by Klebsiella pneumoniae carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital.* 2014, Vols. 12(3):282-6 DOI: 10.1590/S1679-45082014AO3131.
119. **Oliveira C. B. S., Dantas V. C. R., Neto R. M., Azevedo P. R. M., Melo M. C. N.** *Frequency and resistance profile of Klebsiella spp. isolates in a university hospital in Natal/RN during a ten-year period.* Bras Patol Med Lab, dezembro 2011, Vol. v. 47, n. 6 p. 589-594.
120. **Hsin-YiLiu, Hsiu-ChenLin, Yi-ChunLin, Shao-huaYu, Wui-HsiuWu, Yuarn-JangLee,.** *Antimicrobial susceptibilities of urinary extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae to fosfomycin and nitrofurantoin in a teaching hospital in Taiwan.* Journal of Microbiology, Immunology and Infection, October 2011, Vol. Volume 44, Issue 5, Pages 364-368 <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2010.08.012>.
121. **Xu Q, Jiang J, Zhu Z, Xu T, Sheng ZK, Ye M, Xu X, Wang M.** *Efflux pumps AcrAB and OqxAB contribute to nitrofurantoin resistance in an uropathogenic Klebsiella pneumoniae isolate.* Int J Antimicrob Agents, 2019 Aug, Vols. 54(2):223-227. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.004. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31200021.
122. **Lopes A.A., Salgado K., Martinelli R., Rocha H.** *Aumento da frequência de resistência à norfloxacin e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas.* Rev. Assoc. Med. Bras. [cited 2020 May28]; 44(3): 196-200. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301998000300006&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0104-42301998000300006>.]
123. [Online] <http://emedicine.medscape.com/article/226434-treatment>.
124. **Elias D. e Ribeiro A.** *Antimicrobial sensitivity profile of urine cultures of a university hospital of the Ceará State in the period of January to June 2015.* Vols. DOI: 10.21877/2448-3877.201700580.